

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes diagnosticados de
síndrome de apnea del sueño.
Factores de riesgo e impacto del tratamiento**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Elena Ojeda Castillejo

Directores

**Pilar de Lucas Ramos
José Luis Álvarez-Sala Walther**

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



FACULTAD DE MEDICINA

**INCIDENCIA DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS DE SINDROME DE
APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO.
FACTORES DE RIESGO E IMPACTO
DEL TRATAMIENTO.**

TESIS DOCTORAL

AUTORA: ELENA OJEDA CASTILLEJO

DIRECTORES:

DRA. PILAR DE LUCAS RAMOS
DR. JOSE LUIS ALVAREZ-SALA WHALTER

2015

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis: la Dra. Pilar de Lucas Ramos, por su estímulo a la hora de empezar y continuar con la tesis, por su ayuda constante y sus valiosos consejos a lo largo de estos años y por inculcarme el amor por la investigación, y el Dr. José Luis Álvarez-Sala Whalter por sus útiles recomendaciones, su apoyo y sus revisiones siempre constructivas.

A José María Bellón por su inestimable ayuda con los análisis estadísticos y por estar siempre dispuesto a responder a mis dudas.

Al servicio de Neumología y a la sección de Soporte Ventilatorio y Trastornos del Sueño del Hospital General Universitario Gregorio Marañón y a todos sus miembros, adjuntos y residentes actuales y pasados, por haberme enseñado tanto y por haberme ayudado a formarme como Neumóloga y haberme apoyado siempre que lo he necesitado.

A todos los compañeros que en algún momento han participado en la recogida de la base de datos a lo largo de estos años y a la Dra. Soledad Lucero, quien la comenzó en sus inicios.

A mis padres, mi abuela, Víctor, Nando y Paula, por estar ahí.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1 ANTECEDENTES HISTORICOS	
DEL ESTUDIO DEL SUEÑO	7
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	12
2.1. DEFINICIONES Y CONCEPTOS	12
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	16
2.3. FACTORES DE RIESGO, PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA	
DEL SAHS	18
2.3.1. Alteraciones morfológicas de la vía aérea superior	18
2.3.2. Sexo y edad	18
2.3.3. Factores genéticos	19
2.3.4. Obesidad	19
2.3.5. Factores hormonales	20
2.3.6. Factores exógenos agravantes	21
2.3.7. Patogenia y fisiopatología del SAHS	21
2.4. CLÍNICA	24
2.4.1. Ronquido y pausas presenciadas de apnea	25
2.4.2. Hipersomnolencia diurna	26
2.4.3. Otros síntomas	27
2.5. DIAGNÓSTICO	28
2.5.1. Historia clínica	28
2.5.2. Pruebas complementarias	32
2.6. CONSECUENCIAS DEL SAHS	34
2.6.1. Accidentes	34
2.6.2. Fisiología cardiovascular	35
2.6.3. Alteraciones metabólicas	35
2.6.4. Inflamación sistémica	35
2.6.5. Actividad simpática	36

2.7. TRATAMIENTO DEL SAHS.....	36
2.7.1. Tratamiento con CPAP.....	36
2.7.2. Efectos beneficiosos del tratamiento con CPAP	37
2.7.3. Efectos adversos del tratamiento con CPAP.....	39
2.7.4. Adherencia al tratamiento	39
2.8. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y SAHS.	
IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON CPAP	40
2.8.1. Hipertensión arterial	43
2.8.2. Enfermedad aterosclerótica.....	45
2.8.2.1. Cardiopatía isquémica	45
2.8.2.2. Accidente cerebrovascular	48
2.8.3. Insuficiencia cardíaca.....	50
2.8.4. Arritmias	56
2.8.5. Diabetes Mellitus y resistencia a la insulina.....	57
3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	59
4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....	62
4.1. Diseño.....	62
4.1.1. Hipótesis.....	62
4.1.2. Objetivo.....	62
4.1.2.1. Principal	62
4.1.2.2. Secundario	62
4.2. Población	63
4.3. Criterios de inclusión	63
4.4. Criterios de exclusión	64
4.5. Aspectos éticos.....	64
4.6. Protocolo del estudio	65
4.7. Metodología de la poligrafía.....	66
4.8. Metodología de la polisomnografía	67
4.9. Historia clínica.....	68
4.10. Inicio del tratamiento	69
4.11. Titulación del tratamiento con CPAP	71
4.12. Seguimiento	72

5. ANÁLISIS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS	73
6. RESULTADOS	76
6.1. Población estudiada y grupos de estudio	76
6.2. Características de la población al inicio del estudio	78
6.2.1. Datos antropométricos y resultado de los estudios de sueño.....	78
6.2.2. Factores de riesgo cardiovascular, comorbilidad y tratamiento de la esfera cardiovascular.....	80
6.3. Evolución a 5 años de seguimiento.....	84
6.3.1. Supervivencia	85
6.3.2. Factores de riesgo y comorbilidad cardiovascular	89
6.4. Incidencia de cardiopatía isquémica. Análisis de riesgo	92
7. DISCUSIÓN	98
8. CONCLUSIONES	111
9. ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS	113
10. BIBLIOGRAFÍA	116
11. RESUMEN EN INGLÉS DE LA TESIS DOCTORAL	143

INTRODUCCIÓN

“Todo ocurre por un motivo”. (John Locke).

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL ESTUDIO DEL SUEÑO

El estudio de las alteraciones del sueño y el interés por su relación con la respiración se remonta al siglo XIX. Charles Dickens, en 1837, en sus "Pickwick Papers" describe a Joe, un chico obeso e hipersomnoliento (1). Ya en 1918, Sir William Osler nombra por primera vez el conocido como "Síndrome Pickwickiano", que incluye la presencia de obesidad, hipersomnolencia, respiración periódica con hipoventilación y cor pulmonale (2). Una definición parecida realizaría Burwell tiempo más tarde (3).

En los años 50, Aserinsky y Kleitman (4) analizaron en profundidad las fases del sueño, relacionándolas con los movimientos oculares y analizando el electrooculograma (EOG) y electroencefalograma (EEG).

Posteriormente, Gastaut y Bert (5) comenzaron a realizar registros electroencefalográficos y respiratorios durante el sueño, describiendo por primera vez la presencia de fenómenos de apneas (6).

Desde ese momento, el interés por el estudio del sueño y sus alteraciones fue en aumento, especialmente en la década de los '70, durante la cual se publicaron numerosos trabajos y estudios bajo el

término “Medicina del sueño”, culminando en 1976 con la introducción por parte de Guilleminault y cols (7) de la definición del término “apnea del sueño” aplicado a aquellos pacientes que presentan apneas obstructivas (con una ausencia de flujo respiratorio de más de 10 segundos) y excesiva hipersomnolencia diurna. Mientras que inicialmente existían escasas alternativas terapéuticas, en 1981, Sullivan (8) revoluciona el tratamiento de la enfermedad, mediante la aplicación de presión positiva continua aplicada a la vía aérea, a través de una mascarilla nasal.

En 1979 se publica la primera clasificación de las enfermedades del sueño (9). En 1990 y mediante la colaboración de las más importantes asociaciones de sueño a nivel internacional (American Sleep Disorders Association (ASDA), European Sleep Research Society, the Japanese Society of Sleep Research, and the Latin American Sleep Society) se concreta la Clasificación Internacional de Desórdenes del Sueño (International Classification of Sleep Disorders – ICSD-) (10), ideada inicialmente con el objetivo de un mejor análisis epidemiológico y de investigación, de cara a alcanzar un mejor diagnóstico. Esta clasificación fue utilizada durante años, hasta que surgió una modificación en el año 2005 (11). Esta ICSD-2 incluye un listado de 81 alteraciones del sueño, distribuidas en 8 categorías principales: Insomnio, alteraciones del sueño relacionadas con la respiración, hipersomnias de origen central, alteraciones del ritmo

circadiano, parasomnias, alteraciones del movimiento, síntomas aislados y variantes de la normalidad, y otros trastornos del sueño.

De entre todas las alteraciones del sueño, destaca especialmente el interés por el Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS), por su elevada prevalencia y su importancia a nivel clínico y social, así como las comorbilidades que se asocian a su infradiagnóstico e infratratamiento.

SÍNDROME DE APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

“Un sueño que no se cumple, ¿es mentira o algo peor?” (B. Springsteen).

2. SÍNDROME DE APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

2.1. DEFINICIONES Y CONCEPTOS

El Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño (SAHS) se caracteriza por episodios repetitivos de obstrucción de la vía aérea superior que ocurren durante el sueño y resultan, usualmente, en la reducción de la saturación de oxígeno, terminando en breves despertares múltiples, los cuales condicionan un sueño poco reparador, y que redundan en una excesiva hipersomnolencia diurna. La obstrucción de la vía aérea superior puede ser completa (apnea) o parcial (hipopnea) y dura como mínimo 10 segundos (figura 1). La Academia Americana de Medicina de Sueño define la hipopnea como una disminución de la señal respiratoria que conlleva la bajada de la saturación de oxígeno al menos un 3% o se acompaña de un despertar transitorio en el electroencefalograma (12). No obstante, los criterios varían según los laboratorios, oscilando el flujo con descensos del 30 al 90%, así como grandes variabilidades en la saturación de oxígeno, además de existir la subjetividad del observador.

A esto hay que unir que la medida habitualmente se realiza mediante un termistor (con resultados similares al de un neumotacógrafo), que valora la calidez y frialdad del flujo de aire, tratándose de una medición cualitativa, y no cuantitativa (13). La sensibilidad de este método mejora al añadir la medida de otros parámetros, como son los microdespertares o umbrales bajos de hipopnea, como sugieren Tsai et al (14). Con todo, se acepta como la definición más adecuada de hipopnea la reducción claramente observable de la señal respiratoria mayor del 30 y menor del 90%, que se acompaña con una disminución de la saturación de oxígeno mayor del 3%, con o sin microdespertar acompañante en el EEG.

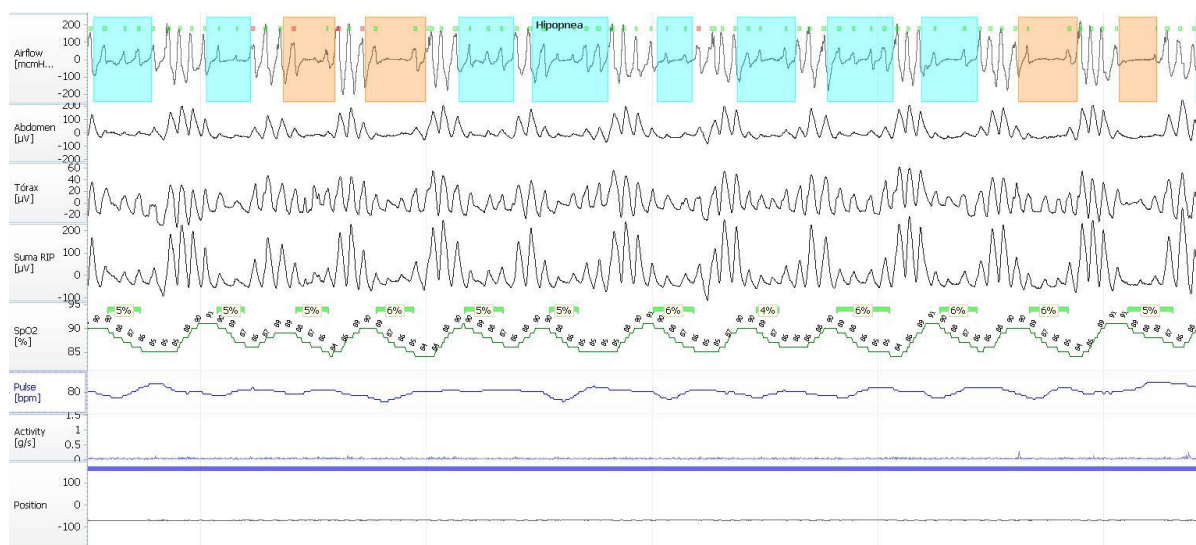


Figura 1: Ejemplo de lectura de poligrafía en un SAHS grave.

En la siguiente tabla I, según el consenso de 2005 del Grupo Español de Sueño, se recogen las definiciones de los principales eventos respiratorios (15).

Tabla I: Definición de eventos respiratorios durante el sueño:

Apnea obstructiva	Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en <i>presencia</i> de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas toraco-abdominales.
Apnea central	Ausencia o reducción > 90% de la señal respiratoria (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) de > 10 segundos de duración en <i>ausencia</i> de esfuerzo respiratorio detectado por las bandas tóraco-abdominales.
Apnea mixta	Es un evento respiratorio que, habitualmente, comienza con un componente central y termina en un componente obstructivo.
Hipopnea	<p><i>Reducción discernible (> 30% y < 90%) de la amplitud de la señal respiratoria de > 10 segundos de duración (termistores, cánula nasal o neumotacógrafo) que se acompaña de una desaturación (> 3%) y/o un microdespertar en el EEG.</i></p> <p>A pesar de que en la última guía de la Academia Americana de la Medicina del Sueño (AAMS) en el 2001 y, posteriormente en la actualización del 2005, se considera suficiente la reducción de la señal de flujo > 30% acompañada de una desaturación del 4% como definición clínica, se acepta como definición de investigación la definición que este documento recomienda. Por otra parte, muchos grupos consideran que la mayoría de las desaturaciones significativas alcanzan el 3% y que el 4% es un umbral demasiado elevado.</p> <p>La obstrucción es con frecuencia deducida de la respiración paradójica en las bandas de esfuerzo toraco-abdominal, la morfología del flujo o el incremento del ronquido</p>

	durante el evento respiratorio. Sin embargo, la tipificación precisa de las hipopneas como obstructivas o centrales sólo puede llevarse a cabo si se mide presión esofágica.
Esfuerzos Respiratorios Asociados a microdespertares (ERAM)	Período > 10 segundos de incremento progresivo del esfuerzo respiratorio (habitualmente detectado mediante medición de presión esofágica) que acaba, con un microdespertar. Opcionalmente, también puede detectarse el esfuerzo mediante el empleo de una cánula nasal y/o el sumatorio de las bandas toraco-abdominales cuando hay un período de limitación al flujo > 10 segundos y < de 2 minutos, sin reducción marcada de la amplitud del flujo y que termina con un microdespertar.
Índice de Alteración Respiratoria (IAR)	Consiste en la suma del número de apneas + el número de hipopneas por hora de sueño (o por hora de registro si se usa una poligrafía respiratoria) IAH sumado al número de ERAM por hora. El IAR se corresponde con el Respiratory Disturbance Index (RDI) de la literatura.

Con todo esto, podríamos definir el SAHS como un cuadro que engloba hipersomnolencia diurna, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardíacos o metabólicos, secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior durante el sueño, medidos estos con el índice de Apnea-Hipopnea (IAH) o índice de alteración respiratoria (IAR), definido este último como la suma del IAH y el índice de eventos respiratorios asociados a microdespertares.

Un IAH mayor de 5 asociado a síntomas no explicados por otras causas daría lugar al diagnóstico de la enfermedad (15).

Tanto las apneas como las hipopneas se producen como consecuencia de una obstrucción mecánica de la vía aérea superior, habitualmente la hipofaringe (VAS), provocando un colapso inspiratorio facilitado por la pérdida de tono muscular que se produce durante el sueño. La interrupción del flujo aéreo producido por el colapso, determina un descenso en la saturación de oxígeno, aumento del esfuerzo respiratorio y microdespertares. Esto redunda en una disminución de las horas de sueño y un sueño poco reparador, además de trastornos respiratorios, cognitivos, conductuales, cardiovasculares, metabólicos y neurológicos (16).

Además de las pausas de apnea, un síntoma frecuente es el ronquido, así como episodios de ahogo y sueño intranquilo. La mayoría de los pacientes se despiertan por la mañana con sensación de cansancio y sueño no reparador. Durante el día la somnolencia puede ser la queja más importante, con niveles variables de impacto sobre la vida de los sujetos ⁽¹⁷⁾.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL SAHS

Existen varios estudios realizados en la población general para concretar la prevalencia de SAHS. En Estados Unidos se estima que afecta 2 % de las mujeres y 4 % de los hombres en la población

adulto⁽¹⁸⁾. En otros países, entre los que se encuentra España, se observan resultados similares, con una prevalencia en torno al 3-8% en hombres y 1-5% en mujeres. Las cifras varían en función de las características de la población estudiada, fundamentalmente de la edad y índice de masa corporal (IMC) además de con los métodos diagnósticos utilizados. Así, la prevalencia del SAHS aumenta con la edad y con la obesidad. En cuanto a la diferencia de criterios para la definición de la enfermedad de un país a otro, el más utilizado es la presencia de IAH mayor de 5, incluso sin síntomas diurnos asociados.

En España se estima que la prevalencia de esta enfermedad, en función de los diferentes estudios realizados, oscila entre un 5 y un 20% de la población adulta, aunque un estudio de Duran y cols llega a encontrar cifras del 26% (19), existiendo un importante infradiagnóstico de la misma (se calcula que sólo un 5-9% de la población que se calcula que podría estar afectada en España está recibiendo tratamiento⁽¹⁵⁾).

La elevada prevalencia de la enfermedad su impacto en calidad de vida, su asociación con un incremento de siniestralidad de tráfico secundario a la hipersomnia y su relación con alteraciones cognitivas así como con una mayor incidencia de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares, convierte al SAHS en un problema de salud pública.

2.3. FACTORES DE RIESGO, PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA DEL SAHS

Aunque la causa última del SAHS no se encuentra por completo dilucidada, sin duda reviste un carácter multifactorial, habiendo sido identificados diferentes factores de riesgo.

2.3.1. ALTERACIONES MORFOLÓGICAS DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR

Algunos pacientes diagnosticados de SAHS muestran una vía aérea superior más estrecha, presencia de retrognatia o un menor tamaño mandibular. Esto condiciona una mayor tendencia a padecer un SAHS, al igual que lo hace presencia de obstrucción nasal, la cual provoca que la presión intrafaríngea, más negativa durante el sueño, facilite el colapso de la vía aérea. Otras alteraciones de tejidos blandos también suponen un factor de riesgo para SAHS, entre ellos las amígdalas hipertróficas y adenoides en niños y la presencia de macroglosia.

2.3.2. SEXO Y EDAD

El SAHS es igual de frecuente en hombres y mujeres en edades avanzadas, y más frecuente en hombres en edades medias, posiblemente en relación con hábitos como la ingesta del alcohol y consumo de tabaco. Parece que las hormonas femeninas ejercen un

efecto protector para el síndrome, por lo que las cifras de prevalencia tienden a igualarse después de la menopausia.

Con respecto a la edad, el SAHS Es más frecuente en las edades medias de la vida, con un aumento progresivo de la prevalencia hasta los 65 años, estabilizándose posteriormente, por causas que se desconocen.

2.3.3. FACTORES GENÉTICOS

Numerosos estudios han demostrado la asociación familiar en el SAHS, con un riesgo relativo en un familiar de primer grado que oscila entre 1.5 y 2. Por tanto, debería recogerse la historia familiar de SAHS y ronquido de forma rutinaria en pacientes con sospecha de este síndrome. Este componente familiar está muy mediado por la obesidad, pero no exclusivamente por ella, aunque las variables genéticas que condicionan la aparición del SAHS todavía no se han identificado.

2.3.4. OBESIDAD

La obesidad constituye el mayor factor de riesgo independiente para padecer un SAHS en pacientes de mediana edad y entre el 50-60% de los pacientes con SAHS son obesos. La prevalencia del síndrome también se incrementa de acuerdo con el mayor gravedad de obesidad, alcanzando cifras del 70% en obesos mórbidos. Aparte de ser un factor de riesgo independiente, la aparición de obesidad

condiciona otros factores de riesgo de SAHS, como son la morfología facial y los cambios en la elasticidad torácica y el esfuerzo inspiratorio. El estudio epidemiológico Wisconsin Sleep Cohort (20) demostró que una desviación estándar en el índice de masa corporal (IMC) podía triplicar el riesgo de SAHS.

También es importante tener en cuenta la forma en que la grasa corporal está distribuida, midiendo la circunferencia del cuello de forma rutinaria. Los pacientes con obesidad central tienen mayor acumulo de grasa en lengua, faringe y paladar blando, lo que predispone al colapso de la vía aérea. Por esto también es importante considerar la forma en la que está distribuida la grasa corporal, y no solo el peso total. En términos generales, una circunferencia del cuello mayor de 43 cm. y de 40 en mujeres implica un mayor riesgo de SAHS.

2.3.5. FACTORES HORMONALES

Algunas alteraciones hormonales tienen un alto impacto en la génesis del SAHS. Así, este es más frecuente en pacientes con acromegalia e hipotiroidismo, y como ya hemos comentado, las hormonas sexuales femeninas juegan un papel protector, por lo que la enfermedad aumenta en la postmenopausia.

2.3.6. FACTORES EXOGENOS AGRAVANTES

Entre los factores que se sabe que pueden agravar el SAHS se encuentran:

- Consumo de tóxicos: El alcohol aumenta el número y la duración de las apneas al deprimir el sistema nervioso central. El tabaco inflama la vía aérea y favorece la obstrucción.
- La falta de sueño, que provoca un aumento de la fase de sueño REM al volver a dormir, fase en la que tienden a aumentar el número de apneas.
- Los fármacos depresores e hipnóticos del sistema nervioso central.
- La altitud.

2.3.7. PATOGENIA y FISIOPATOLOGIA DEL SAHS

EL síndrome de apnea del sueño se produce como consecuencia del colapso inspiratorio de la vía aérea superior a nivel de la hipofaringe, colapso que viene determinado por la pérdida del equilibrio entre las fuerzas que mantienen dicha aérea permeable y sus oponentes (Figura 2).



Figura 2. Colapsabilidad de la vía aérea superior en el SAHS. Fuente:

<http://www.clinicadentalgago.com/tratamientos/apnea-del-sueno>

La vía aérea superior es una estructura compleja que cumple con varias funciones fundamentalmente respiración y la deglución. La estructura de la faringe, compuesta por músculo ligamentoso, le dota de una rigidez variable, confiriéndole una especial susceptibilidad al colapso, la cual se ve influenciada además, por los cambios de presión que se producen con la deglución, el habla y la propia respiración. En condiciones normales existe un equilibrio entre la presión atmosférica y la presión intratorácica, que evita el colapso, jugando un importante papel tanto los receptores químicos sensibles a la hipoxia o la hipercapnia, como los mecánicos y que van a estimular el sistema nervioso para controlar la vía aérea. Este sistema cambia durante el período de sueño, aunque los mecanismos por los que se produce el SAHS no están del todo aclarados. Parece que los pacientes que padecen el síndrome podrían tener una vía

aérea superior más tendente al colapso, o que este se deba a un desequilibrio entre los receptores mecánicos y la respuesta del sistema nervioso. Existe la denominada presión crítica de colapso, que en una vía aérea normal ha de ser negativa. En pacientes roncadores y con SAHS, esta presión es más alta, debido a anomalías anatómicas o del tono muscular.

En resumen, favorecen la aparición de colapso:

a) Alteraciones anatómicas: Los factores que provocan una reducción de calibre de vía aérea superior, como son la obesidad, micrognatia, macroglosia... generan una presión negativa en la faringe durante la inspiración, que favorece el colapso.

b) Pérdida de tono muscular dilatador, que se ha demostrado en pacientes con SAHS. Existe además un aumento de la distensibilidad, lo que a su vez, también favorece el colapso (21). Diversos estudios han demostrado que, si bien en el SAHS no se encuentra afectada la actividad neuromuscular, sí hay una disminución de la eficacia de la contracción muscular, lo que conferiría una mayor inestabilidad a la vía aérea, provocando un círculo vicioso, ya que con cada apnea, se estimula de nuevo la contracción muscular, provocando fatiga e incluso lesiones musculares (22).

c) Alteraciones en los receptores neurológicos: Los pacientes con SAHS tienen un calibre normal de la vía aérea durante la vigilia,

por lo que es evidente que en su colapso, además de influir la actividad de la musculatura faríngea y los factores anatómicos, el papel último lo desempeñan los factores neurológicos responsables del control de los receptores musculares durante el sueño (23).

El colapso de la vía aérea y la consiguiente interrupción del flujo aéreo va a dar lugar a una caída en la saturación de oxígeno y como consecuencia de la misma se va a producir un estímulo de los centros respiratorios, que determina un despertar electroencefalográfico, (arousal) y el fin de la apnea. Se trata de un mecanismo protector pero que ocasiona una disrupción del sueño. Por otra parte, la hipoxia intermitente determina cambios en la actividad simpática y mecanismos inflamatorios con consecuencias en salud que trataremos más adelante.

2.4. CLÍNICA

Los síntomas típicos del SAHS incluyen una excesiva hipersomnolencia o cansancio diurno, ronquido nocturno y pausas de apnea. Además, las apneas e hipopneas pueden dar lugar a desaturaciones repetidas de oxígeno, lo que a su vez puede determinar enfermedades cardiovasculares, y a una fragmentación del sueño que condiciona un mal descanso nocturno, lo cual además de provocar la hipersomnolencia diurna, puede dar lugar a dificultades de concentración, cambios de humor o problemas psiquiátricos (76).

En la tabla 2 se resumen los síntomas más habituales del SAHS, detallando a continuación los más significativos:

Tabla 2: Síntomas más frecuentes del SAHS.

Nocturnos	Diurnos
Ronquidos	Excesiva somnolencia diurna
Apneas observadas	Sueño no reparador
Episodios asfícticos	Cansancio crónico
Movimientos anormales	Cefalea matutina
Despertares frecuentes	Apatía
Nicturia	Depresión
Diaforesis	Irritabilidad
Pesadillas	Dificultades de concentración
Sueño agitado	Pérdida de memoria
Insomnio	Disminución de la libido

2.4.1. RONQUIDO Y PAUSAS PRESENCIADAS DE APNEA

El ronquido es uno de los síntomas que más aquejan los pacientes con SAHS, y está provocado por la vibración de los tejidos blandos de la orofaringe. La intensidad del ronquido aumenta tras

una pausa de apnea. Suele aumentar en decúbito supino. La ausencia de ronquido no descarta la existencia de un SAHS, ni su presencia aislada implica un diagnóstico del síndrome.

Las pausas de apnea presenciadas por el acompañante tienen quizá un mayor valor predictivo positivo. Suelen finalizar con un ruido tipo estertor o ronquido, y la hiperventilación posterior que provocan puede dar lugar a movimientos corporales y sensación de sueño intranquilo. A veces, las apneas de larga evolución pueden provocar los denominados despertares asfícticos, en los que el paciente se despierta de forma brusca con sensación de ahogo e incluso de muerte. Es importante diferenciarlos, sobre todo, de la disnea paroxística nocturna que se produce en los pacientes con insuficiencia cardíaca, aunque en ocasiones se den ambas enfermedades a la vez.

Los esfuerzos inspiratorios que siguen a las pausas de apnea generan además un aumento de presión pleural negativa, que puede producir una disfunción del esfínter esofágico y empeorar el reflujo gastroesofágico.

2.4.2. HIPERSOMNOLENCIA DIURNA

Es el síntoma más frecuente. Condiciona un empeoramiento en la calidad de vida del paciente, y repercute en su ámbito laboral y personal, pudiendo ser causa de accidentes laborales y de tráfico.

Al tratarse de un síntoma muy subjetivo y que se puede dar en condiciones fisiológicas tales como el embarazo y la obesidad no asociada a SAHS, es difícil de valorar. Es útil ayudarse de alguna escala de hipersomnolencia diurna que incida en el hecho de que los pacientes se duermen en situaciones inapropiadas. Existen también métodos cuantitativos para la medición, de aplicación en el laboratorio. Ambos métodos los expondremos en el apartado de diagnóstico.

2.4.3. OTROS SÍNTOMAS

El insomnio, ya sea de conciliación o mantenimiento por los microdespertares continuos, llevan a la sensación de sueño poco reparador y la hipersomnolencia diurna. Esto, a su vez, lleva a alteraciones del comportamiento, depresión, irritabilidad, disminución del rendimiento y falta de concentración, cefaleas de predominio matutino y pérdida de memoria. Por otra parte, estos pacientes pueden padecer síntomas derivados de enfermedades con una incidencia aumentada por el SAHS, como pueden ser la HTA mal controlada, la cardiopatía isquémica o los accidentes cerebrovasculares.

2.5. DIAGNÓSTICO

A partir de la sospecha clínica, el diagnóstico de SAHS debe ser siempre confirmando mediante la realización de una poligrafía o polisomnografía.

2.5.1. HISTORIA CLÍNICA

Se debe sospechar la presencia de un SAHS en todo paciente que nos cuente los síntomas descritos anteriormente: ronquido, pausas de apnea y despertares asfícticos, hipersomnolencia diurna, cansancio excesivo durante el día, disminución de la concentración... También es importante tener en cuenta la medida en que los síntomas afectan al paciente, y deben recogerse en la historia todos los antecedentes de interés, tales como consumo de fármacos, hábitos tóxicos, antecedentes familiares, cirugías de la vía aérea superior...

En la exploración física habrá que recoger peso y talla, hallando el índice de masa corporal (IMC), perímetro del cuello y valoración de la faringe en busca de posibles obstrucciones.

Mayer et al (24) en sus estudios hablan de la buena correlación entre una alta sospecha clínica de padecer un SAHS y la posterior confirmación diagnóstica.

Quizá el síntoma más difícil de valorar, ya que se trata de algo totalmente subjetivo, sea la hipersomnolencia diurna. Existen

numerosos cuestionarios para evaluarla, y quizá el más común sea el test de Epworth (25), que reproducimos a continuación (figura 3)

Esta escala debe ser autocompletada por el paciente, y a la hora de interpretarla hay que tener en cuenta la subjetividad del paciente, su situación laboral, edad y entorno sociocultural. En España se considera normal una puntuación igual o menor de 12.

Figura 3: Escala de somnolencia de Epworth.

¿Con qué frecuencia se queda Vd. dormido en las siguientes situaciones? Incluso si no ha realizado recientemente alguna de las actividades mencionadas a continuación, trate de imaginar en qué medida le afectarían:

Utilice la siguiente escala y elija la cifra adecuada para cada situación.

- 0 = nunca se ha dormido
- 1 = escasa posibilidad de dormirse
- 2 = moderada posibilidad de dormirse
- 3 = elevada posibilidad de dormirse

<u>Situación</u>	Puntuación
• Sentado y leyendo	
• Viendo la T.V.	
• Sentado, inactivo en un espectáculo (teatro...)	
• En coche, como copiloto de un viaje de una hora.	
• Tumbado a media tarde	

• Sentado y charlando con alguien	
• Sentado después de la comida (sin tomar alcohol)	
• En su coche, cuando se para durante algunos minutos debido al tráfico	
Puntuación total (máx. 24)	

Existen también formas objetivas de medir la hipersomnolencia diurna, como son:

1. **Test de latencia múltiple de sueño:** mide el tiempo que tarda el paciente en conciliar el sueño en cinco “siestas”, considerando que a menor tiempo, mayor grado de hipersomnolencia diurna: una latencia de inicio de sueño menor de 5 minutos se relaciona con hipersomnolencia severa. Como limitaciones, este test no valora si la noche previa ha habido un sueño suficiente (por lo que se recomienda la realización de PSG la noche anterior) y quizá evalúa más la capacidad del sujeto de quedarse dormido.

2. **Test de mantenimiento de la vigilancia:** en este caso, el test lo que mide es la capacidad del sujeto de mantenerse despierto en condiciones pasivas. Se considera anormal si la latencia es menor a 11 minutos.

3. **Test OSLER (Oxford Sleep Resistance):** Similar al test anterior, pero sin monitorización.

4. **Test de vigilancia motriz:** mide el tiempo de reacción ante un estímulo visual, para valorar si la atención del paciente está influida por la hipersomnolencia.

En cualquiera de los casos, y a la hora de valorar un síntoma como es la somnolencia, hay que tener siempre en cuenta que el motivo más frecuente de la excesiva somnolencia diurna es, simplemente, la falta de sueño suficiente, que puede llegar a afectar a un 20% de la población (26). Por lo tanto, una buena anamnesis es muy importante de cara a determinar y priorizar la necesidad de una poligrafía/polisomnografía, e incluso será decisiva a la hora de pautar o no tratamiento en función de la severidad del síndrome. En la figura 4 adjuntamos un útil algoritmo diagnóstico de la hipersomnolencia diurna:

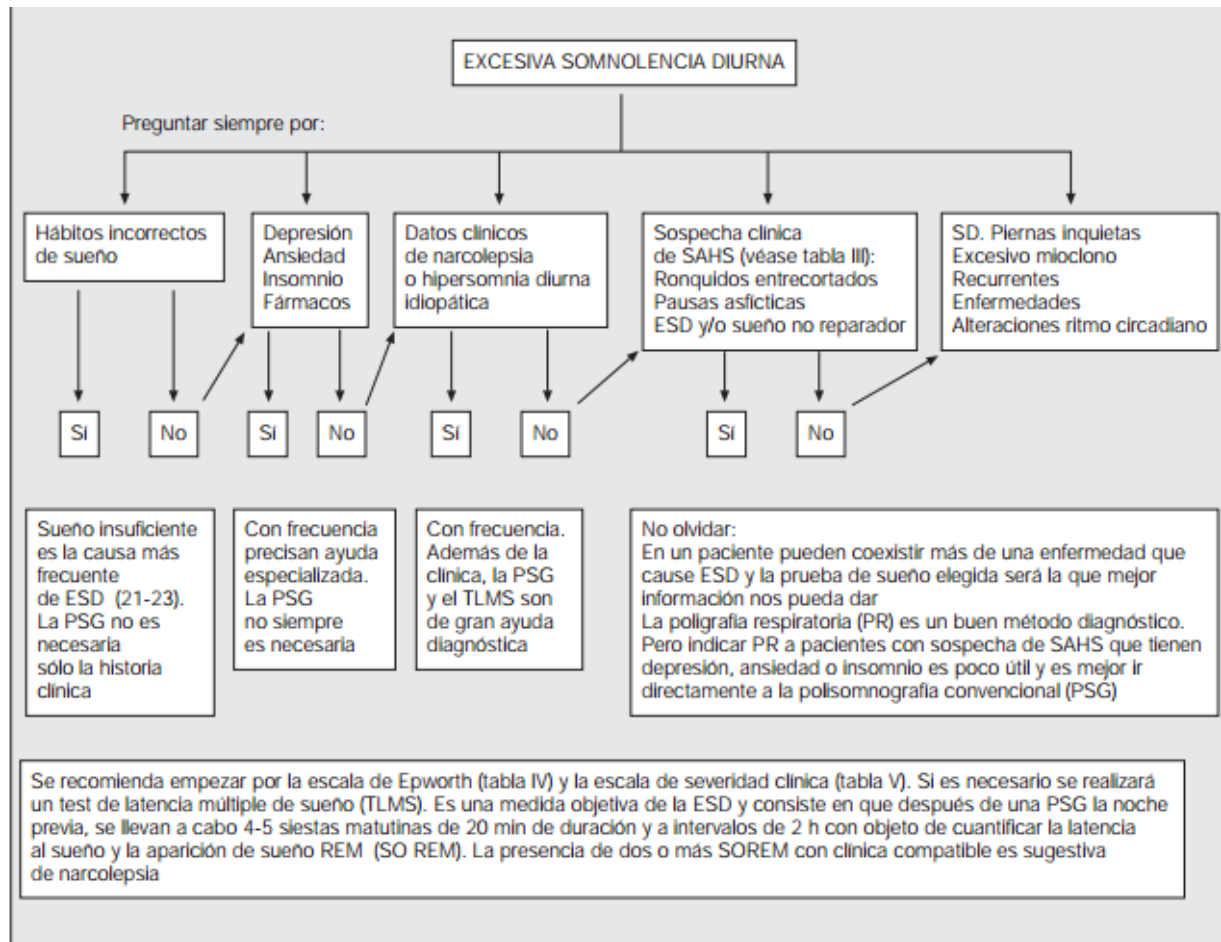


Figura 4: Algoritmo diagnóstico de la excesiva hipersomnolencia diurna. Fuente: Documento del consenso nacional sobre el SAHS del grupo español de sueño (GES). **Comité de Redacción:** F.J. Puertas Cuesta, G. Pin Arboledas, J. Santa María Cano. **Coordinación:** J. Durán-Cantolla. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(nº4):1-110.

2.5.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El diagnóstico definitivo del SAHS ha de realizarse siempre mediante poligrafía o polisomnografía, con un registro nocturno que objetive la presencia en número significativo de episodios de apnea o hipopnea, desaturaciones, fragmentación del sueño...

La polisomnografía es la prueba estándar para el diagnóstico de SAHS, y graba mediante electrodos las señales respiratorias, el electroencefalograma, electrocardiograma y movimientos de extremidades, incluyendo electrooculograma, flujo nasal, temperatura nasal, movimientos torácicos y abdominales y saturación de oxígeno por pulsioximetría. En ocasiones, la prueba puede aportar también una grabación en vídeo del sueño del paciente.

Los criterios para considerar positiva esta prueba ya fueron descritos en la definición del síndrome.

Otra opción válida, en el caso de que no se dispongan de medios para realizar la polisomnografía, es la poligrafía respiratoria, que prescinde de las variables neurofisiológicas, siendo más accesible, barata y sencilla. A fecha de hoy, debido a la elevada presión asistencial y a la necesidad de racionalizar recursos, existen árboles de toma de decisión para la realización de poligrafía o polisomnografía, de acuerdo con las características clínicas del paciente sujeto de estudio.

Independientemente de estas dos pruebas, en los pacientes con sospecha de SAHS puede estar indicada la realización de análisis de hormonas tiroideas, TAC o resonancia magnética de vía aérea superior, pruebas de función respiratoria o valoración por

otorrinolaringología (algo recomendable en la mayoría de los pacientes dadas sus características).

2.6. CONSECUENCIAS DEL SAHS

Aparte de la sintomatología descrita, que comporta una importante repercusión en su calidad de vida (75), los cambios fisiopatológicos secundarios a la presencia de un SAHS afectan a numerosos sistemas pudiendo ser el origen de diferentes comorbilidades.

2.6.1. ACCIDENTES

Una asociación clara es la del SAHS con los accidentes de tráfico (27, 28). Algunos autores hablan de un aumento del riesgo de hasta 6 veces (29). El factor fundamental que interviene en los accidentes es la somnolencia, influyendo probablemente también la falta de concentración y la disminución de los reflejos.

Esto es especialmente importante en pacientes con profesiones de riesgo (conductores profesionales), dato que las guías recomiendan tener en cuenta de cara a realizar las pruebas de forma preferente y pautar tratamiento. Existen estudios que reflejan la menor siniestralidad en pacientes con SAHS y tratamiento con CPAP (30).

2.6.2. FISIOLÓGÍA CARDIOVASCULAR

Al producirse la obstrucción en la vía aérea superior ocurre un esfuerzo respiratorio para vencer la resistencia, que se transmite a la musculatura cardíaca y vascular, alterando su dinámica. Estas alteraciones, junto con las consecuencias metabólicas e inflamatorias que se describen a continuación, van a ser determinantes de las enfermedades de la esfera cardiovascular que serán ampliamente desarrolladas en otro apartado.

2.6.3. ALTERACIONES METABÓLICAS

Existen datos que asocian el SAHS y la hipoxemia que conlleva a una resistencia a la insulina, a la leptina y ganancia ponderal, así como a una alteración de la tolerancia a carbohidratos (31) y una correlación entre el peor control del SAHS y el riesgo de desarrollar una diabetes como factor independiente (32). Así, la asociación de SAHS y el denominado síndrome metabólico, ha sido denominada síndrome X.

2.6.4. INFLAMACIÓN SISTÉMICA

La hipoxemia intermitente y recurrente del SAHS produce inflamación sistémica, provocando la aparición de aterosclerosis y el aumento de marcadores inflamatorios de daño endotelial.

2.6.5. ACTIVIDAD SIMPÁTICA

En la fase no REM (NREM), que ocupa la mayor parte del sueño, aproximadamente un 80% de la noche, se encuentra aumentada la actividad parasimpática, que disminuye la tensión arterial y el gasto cardíaco. En la fase REM ocurre lo contrario, aumenta el tono simpático, la tensión arterial y el gasto. En el SAHS, disminuyen las fases de tono parasimpático, lo que condiciona un aumento en la tensión arterial. Este fenómeno lo explicaremos también en un apartado posterior.

2.7. TRATAMIENTO DEL SAHS

El primer paso a seguir ante un paciente diagnosticado de SAHS es determinar la necesidad o no de tratamiento con CPAP. La mayoría de los pacientes con el síndrome presentan sobrepeso u obesidad, por lo que las medidas higiénico-dietéticas resultan fundamentales. Así mismo, es importante controlar los hábitos tóxicos, fármacos, comorbilidades y hábitos de sueño del paciente.

2.7.1. TRATAMIENTO CON CPAP

El tratamiento habitual del SAHS consiste en la aplicación mediante una mascarilla nasal u oronasal de presión positiva continua (CPAP). El grupo Español de Sueño establece la indicación de

tratamiento con CPAP en pacientes con un IAH mayor o igual a 30/h, o igual o mayor de 5 siempre asocie comorbilidades cardiovasculares o hipersomnolencia diurna excesiva (Epworth mayor de 12).

Sullivan describió por primera vez el tratamiento con CPAP en 1981 (33). El mecanismo insufla presión de forma continua a través de la vía aérea, evitando el colapso de la misma (figura 5).

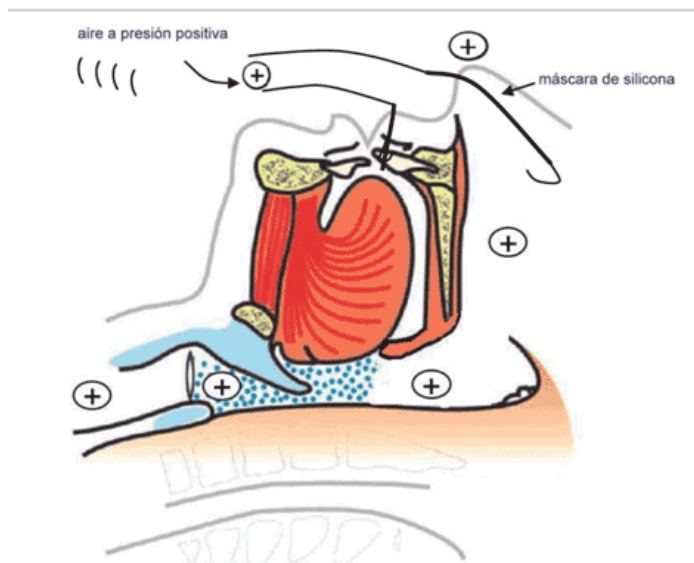


Figura 5. Fuente:

<http://www.scielo.edu.uy/img/revistas/rmu/v28n4/4a06f5.gif>

2.7.2. EFECTOS BENEFICIOSOS DEL TRATAMIENTO CON CPAP

El uso de CPAP a una presión adecuada durante el periodo nocturno corrige, en principio, las apneas e hipopneas obstructivas y

mixtas, e incluso en ocasiones las centrales, evitando el colapso de la vía aérea.

Esto supone una mejoría en las desaturaciones repetidas, redundando en un mejor descanso del paciente, con menos despertares transitorios, una mejor estructura del sueño y mejoría de la hipersomnolencia diurna y la calidad de vida (33, 34, 35). Así mismo, evita el ronquido.

Además de estos beneficios inmediatos, a medio y largo plazo se observan además beneficios sobre las consecuencias del SAHS:

- Disminución de los accidentes de tráfico (36, 37, 38, 69).
- Mejoría de las cifras de tensión arterial (39, 40).
- Mejoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca, por redistribución.
- Control de arritmias y de cifras de glucemia (41).
- Disminución de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares y de la mortalidad (42, 43).
- Disminución de ingresos y gastos por enfermedad cardiovascular (77, 78).

Hay que señalar desde ahora que, aparte de la corrección de las apneas, pocos a ninguno de estos beneficios están sustentados en ensayos clínicos aleatorizados, por lo que no puede hablarse de evidencia A.

2.7.3. EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON CPAP

Es importante detectar y solucionar los efectos adversos del tratamiento, dado que conllevan habitualmente un alto grado de incumplimiento y abandono terapéutico. Se cree que hasta un 70% de los pacientes presentan efectos secundarios a nivel local, y que en torno al 20% de los pacientes presentarán intolerancia y rechazo al tratamiento (44, 45).

Los efectos secundarios más frecuentes son a nivel local: congestión e irritación nasal, rinorrea, sequedad faríngea, irritación conjuntival por fuga aérea, úlceras y erosiones por presión. Muchas de ellas se solucionan y tratan de forma sencilla, con cambios de interfase, descongestivos nasales, humidificadores o ajustes de parámetros.

2.7.4. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Este es un factor fundamental de cara a la mejoría de los pacientes. Se estima que el cumplimiento por parte de los pacientes ronda el 70% en nuestro entorno (46), cifra que, por otra parte, supera a lo observado en tratamientos de menor complejidad aplicados a pacientes con enfermedades crónicas. Como ya hemos dicho, se considera que el cumplimiento es adecuado cuando supera las 4 horas por noche, todas las noches o al menos 5 noches por

semana. En este cumplimiento influyen factores clínicos, los efectos secundarios, factores socio-demográficos y factores psicológicos.

2.8. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y SAHS. EL IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON CPAP

Las apneas e hipopneas durante el sueño dan lugar a periodos repetidos de hipoxemia y reoxigenación, provocando microdespertares, cambios en la presión intratorácica y pudiendo dar lugar a hipercapnia. Esos periodos de hipoxemia aumentan la presión intratorácica por esfuerzos respiratorios ineficaces, lo que da lugar a un aumento de presión en el ventrículo izquierdo y la precarga en el derecho, y vasoconstricción que aumenta la presión en las arterias pulmonares.

Secundario a la apnea se produce un despertar electroencefalográfico, o microdespertar seguido de hiperventilación, con una descarga simpático-adrenal y parasimpático y un aumento en la secreción de aldosterona. Esto provoca un aumento intermitente de la tensión arterial que puede continuar durante el día mediante vasoconstricción y cambios en la frecuencia cardiaca.

Así mismo, se ha objetivado la presencia de disfunción endotelial y liberación de radicales libres por la hipoxemia intermi-

tente, que van a provocar inflamación endotelial, con aterosclerosis y mayor prevalencia de accidentes cerebrovasculares. A esta inflamación también contribuye el aumento de TNF alfa, PCR y de la interleukina 6 (IL-6), que disminuyen con el tratamiento con CPAP.

Las apneas también pueden oxidar las lipoproteínas, con una alteración de la adherencia de células endoteliales, proliferación de la musculatura lisa, aumento de agregación plaquetaria y elevación del fibrinógeno.

La disminución de flujo sanguíneo a nivel cerebral que se produce durante las apneas puede dar lugar a ACVs. En la esfera cardíaca y a largo plazo puede dar lugar a disfunción diastólica, enfermedad coronaria, hipertrofia de ventrículo izquierdo e insuficiencia cardíaca (52).

Con todos estos datos, existen numerosos estudios que identifican la asociación entre el SAHS y la aparición de hipertensión arterial. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en ocasiones demostrar esta asociación de forma independiente es difícil, ya que estos pacientes suelen presentar una mayor incidencia que el resto de la población de otros factores de riesgo como obesidad, tabaquismo, dislipemia, diabetes mellitus...

Kiely y McNicholas (47) demostraron así un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, sin precisar posteriormente si el tratamiento con CPAP en estos pacientes mejoraba este riesgo En sus

conclusiones proponían, por lo tanto, un abordaje multidisciplinar. Coughlin et al (79) también demostraron una incidencia mayor en pacientes con SAHS de síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular, con una asociación independiente. Sin embargo, la presencia de factores de riesgo aumentados en pacientes con SAHS y obesidad podría deberse no solo a la mera presencia de obesidad, sino a que ambas patologías compartan estilos de vida sedentarios (80).

Campos Rodríguez et al (132) observaron un aumento de la mortalidad en pacientes con SAHS sin tratamiento con CPAP con respecto a aquellos que no recibían este tratamiento, debida fundamentalmente a causas cardiovasculares, contando como predictores independientes de mortalidad el cumplimiento del tratamiento con CPAP, la presencia de HTA, la edad y el FEV1 predicho.

Marin et al (42) demostraron que sólo existía un aumento de la morbilidad cardiovascular en pacientes con SAHS severos, y no en los moderados o leves o en aquellos con tratamiento con CPAP. Sin embargo, el Sleep Heart Health Study encontró que por encima de un IAH de 5 eventos por hora ya existía asociación con enfermedad cardiovascular e hipertensión (88).

2.8.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Diversos estudios, la mayoría de los cuales pueden ya ser considerados como clásicos, han puesto de manifiesto que, los pacientes diagnosticados de SAHS tienen un mayor riesgo a largo plazo de desarrollar hipertensión arterial (HTA), un riesgo hasta tres veces mayor, siendo el SAHS un factor de riesgo independiente (81, 82, 87). Con frecuencia, se trata de HTA resistente al tratamiento farmacológico. De hecho, en pacientes con hipertensión resistente al tratamiento se ha encontrado una prevalencia de SAHS de hasta el 83% en pacientes con tres o más fármacos (51) y hay estudios que estiman la prevalencia de HTA en pacientes con SAHS por encima del 65% (83). Muchos estudios en grandes poblaciones han demostrado que esta asociación es independiente de factores de confusión (48, 49, 50). El papel de la hipoxemia intermitente nocturna en el desarrollo de HTA todavía no está claro. Un aumento aislado de la presión diastólica podría ser una de las primeras señales para sospechar esta asociación (84), aunque posteriormente los pacientes desarrollan elevación de tensión tanto sistólica como diastólica. Este aumento de presiones, variabilidad durante el sueño y la menor eficacia de los mecanismos de control cardiovascular dan lugar a un aumento de problemas secundarios como hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica, que podrían revertir con un

tratamiento con CPAP que diera lugar a un mejor control tensional (85, 86).

En 1997 el sexto informe del Comité Nacional Americano para la Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (HTA) reconoció por primera vez la importancia de descartar el SAHS como un factor que contribuye a la HTA resistente, y más recientemente en su séptimo Informe de 2003, este Comité ha incluido el SAHS como la primera en la lista de causas identificables de HTA ^(58, 59).

Incluso la American Heart Association, desde el año 2008, incluye el SAHS como una causa secundaria de hipertensión arterial refractaria (53). Por tanto el SAHS siempre debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la HTA refractaria y la HTA de reciente diagnóstico.

Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con CPAP es efectivo en la reducción de cifras tensionales (49, 50, 61) y del riesgo de aparición y progresión de enfermedad cardiovascular (73). Dimsdale, Loredó y Profant (54) y Faccenda et al (55) demostraron en sus respectivos estudios un descenso significativo en los niveles de tensión arterial con respecto a tratamiento con placebo, aunque los primeros fundamentalmente encontraron diferencias en las cifras nocturnas y ponen en duda el descenso durante el día a largo plazo

solo con tratamiento con CPAP. Este descenso es particularmente acusado en pacientes con SAHS severo (56) independientemente de la edad, sexo e índice de masa corporal.

2.8.2. ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA

El SAHS se ha relacionado con una mayor incidencia de enfermedad arteriosclerótica coronaria. La hipoxia y, su principal consecuencia cardiovascular, la hipertensión sistémica aumentan, a través de un incremento en la disfunción endotelial, el riesgo de enfermedad coronaria en los SAHS graves. El SAHS debe considerarse como un factor de riesgo más que debe ser tratado en pacientes con enfermedad coronaria y sospecha clínica. Igualmente se debe considerar la presencia clínica de enfermedad coronaria en pacientes con SAHS con mayor motivo que en la población general al evaluar los factores de riesgo coronario ⁽¹⁵⁾.

2.8.2.1. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Diversos estudios han demostrado la asociación entre los trastornos respiratorios durante el sueño y la enfermedad de las arterias coronarias (89, 90). Estos trabajos muestran que más de 30% de pacientes con cardiopatía isquémica tienen un SAHS asociado. Schäfer y col ⁽⁶⁰⁾ encontraron una alta prevalencia de SAHS en pacientes con enfermedad coronaria angiográficamente demostrada, concluyendo que la existencia de un SAHS moderado

(IAH>20) se asoció con una OR de tener un infarto de miocardio de 2 (IC 1,0-3,8).

Shahar y col ⁽⁵²⁾ en el estudio epidemiológico *Sleep Heart Health Study*, demuestran una asociación entre los trastornos respiratorios del sueño y los episodios de isquemia coronaria (OR 1,27, IC 0,99-1,62). Además, los pacientes con enfermedad coronaria conocida y un IAH mayor de 10 eventos/h tienen un mayor riesgo de muerte por eventos cardiovasculares a 5 años

En pacientes con enfermedad arterial coronaria establecida, el SAHS severo puede desencadenar isquemia nocturna cardiaca con depresión del segmento ST (predominantemente en fase de movimientos oculares rápidos) incluso en pacientes asintomáticos y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, a menudo resistente al tratamiento habitual ^(62,63, 96). Estos cambios en el segmento ST, si no se acompañan de síntomas ni alteraciones en la ergometría, podrían ser inespecíficos y no está clara su relevancia clínica, aunque se ha observado que en pacientes con lesiones coronarias, la severidad de la hipoxemia nocturna se relaciona con el grado de descenso del ST (97).

Milleron y col ⁽⁶⁴⁾, en un estudio prospectivo de 54 pacientes con cardiopatía isquémica y SAHS observan que el tratamiento del SAHS está asociado a una reducción del riesgo de muerte cardiovascular. Así mismo, Moee et al (92) demostraron que los

pacientes con SAHS sin tratamiento y antecedentes de enfermedad coronaria tenían peor pronóstico. El grado de daño coronario es variable, pero los estudios de que disponemos sí confirman que los síntomas anginosos durante la noche se resuelven con tratamiento con CPAP (95).

El estudio de la Gothenburg Sleep Cohort (93) publicó los datos de un estudio prospectivo a 7 años en pacientes sin antecedentes de síntomas coronarios con diagnóstico de SAHS. Se demostró un aumento en la incidencia de enfermedad coronaria en estos pacientes y un efecto protector del tratamiento con CPAP. Otros estudios, sin embargo, no hallan un aumento de la mortalidad a 10 años (94).

Sin embargo, hay estudios que discuten la evidencia de SAHS como factor de riesgo independiente, sosteniendo que la relación causal es pequeña, que hay otros factores de riesgo o que la duración de los estudios es corta. Veale et al, en un estudio prolongado hasta 11 años (71) encontraron que las cifras de mortalidad global eran similares en pacientes con SAHS a las de la población general, pero que los pacientes con SAHS y tratamiento con CPAP incumplidores morían fundamentalmente por eventos cardiovasculares.

Doherty et al (74) estudiaron un grupo de 223 pacientes a largo plazo, sin comorbilidades previas, comprobando un efecto beneficioso del tratamiento con CPAP frente a los pacientes con SAHS sin tratamiento en la mortalidad por eventos cardiovasculares,

aunque sugieren que el SAHS provoca un aumento en la severidad de los factores de riesgo, más que en su prevalencia. Peker et al (72) encontraron resultados similares: incrementos significativos de incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con SAHS sin tratamiento.

2.8.2.2. ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

En cuanto a la relación de SAHS con la presencia de un evento cerebrovascular, se ha documentado la presencia de SAHS entre el 61 % y el 80 % de pacientes que desarrollaron un ACV según las series ^(65,66).

Algunos apuntan al papel del SAHS como factor independiente de riesgo cerebrovascular. Los episodios obstructivos que ocurren en el SAHS parecen ser una condición que antecede al desarrollo de un evento cerebrovascular, actuando como un factor de riesgo previo, mas que una consecuencia o asociación posterior ⁽⁶⁷⁾, por lo que no estaría clara la influencia del síndrome a largo plazo. De hecho, se ha visto que los eventos centrales observados de forma inmediata tras un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT), disminuyen posteriormente, pero no los eventos obstructivos, por lo que las apneas obstructivas parecen preceder el evento cerebrovascular (101). Existe también, según algunos estudios, una relación entre el SAHS y un mal control de la tensión arterial y la aparición de ictus, y en su fisiopatogenia podrían influir la remodelación vascular y

engrosamiento de la íntima, aterosclerosis carotídea y la presencia de arritmias.

Un estudio prospectivo a 4 años de la Wisconsin Sleep Cohort muestra que un IAH mayor de 20 se asociaba a un mayor riesgo de ictus (99). Yaggi et al encontraron en un seguimiento a 3 años un aumento de la incidencia y mortalidad por ictus en pacientes con mayor severidad de SAHS (100). Martínez García et al realizaron un estudio de sueño a 223 pacientes ingresados por ACV, realizando un seguimiento posterior a 7 años. Concluyeron que la presencia de un SAHS moderado o severo en pacientes con ACV aumentaba la incidencia de eventos cardiovasculares no fatales, y que el tratamiento con CPAP reducía esta incidencia (168).

Existiría además un impacto del SAHS en cuanto a la recuperación tras un ACV. La presencia de SAHS se asocia con pronóstico desfavorable y hospitalizaciones más prolongadas, sobre todo en aquellos pacientes con pobre funcionalidad desde el diagnóstico de ACV ^(68, 102, 104). Tras la fase aguda, la incidencia sigue siendo mayor que en la población general (98) así como la recurrencia de ictus isquémicos (103), con una mejoría de la supervivencia en pacientes que toleran tratamiento con CPAP (105), aunque la tolerancia a este tratamiento durante la fase aguda no suele ser buena (135), mejorando en aquellos pacientes que tenían un SAHS preexistente.

En resumen, se puede decir que, si bien existen datos que apoyan que el SAHS puede constituir un factor de riesgo en el desarrollo y pronóstico de enfermedad cardio y cerebro vascular, son necesarios más estudios para hablar de evidencia contrastada

2.8.3. INSUFICIENCIA CARDÍACA

Como ya hemos comentado, las apneas y la hipoxemia nocturna pueden dar lugar a un remodelado cardíaco a largo plazo, pudiendo determinar la aparición de insuficiencia cardíaca (IC) con disfunción diastólica (108). Se cree que la prevalencia de SAHS en pacientes con IC puede ser de hasta el 50-60% en pacientes estables (116, 118). Ésta podría ser mucho mayor en pacientes con fallo cardíaco agudo, describiéndose en algunas series una prevalencia hasta del 76% (117).

Se ha visto que las apneas obstructivas deprimen la función cardíaca de forma aguda. Esto es particularmente llamativo en pacientes con daño cardíaco previo. Por otra parte, la propia insuficiencia cardíaca podría contribuir a la existencia de apneas centrales e hipopneas (106) mientras que las apneas obstructivas son más prevalentes en la población general, en pacientes con IC es mayor la existencia de eventos centrales y respiración de Cheyne-Stokes. Así mismo se ha visto que las apneas obstructivas deprimen la función cardíaca de forma aguda. Esto es particularmente llamativo

en pacientes con daño cardíaco previo. En la siguiente figura mostramos las posibles vías patogénicas que llevan de la IC al SAHS.

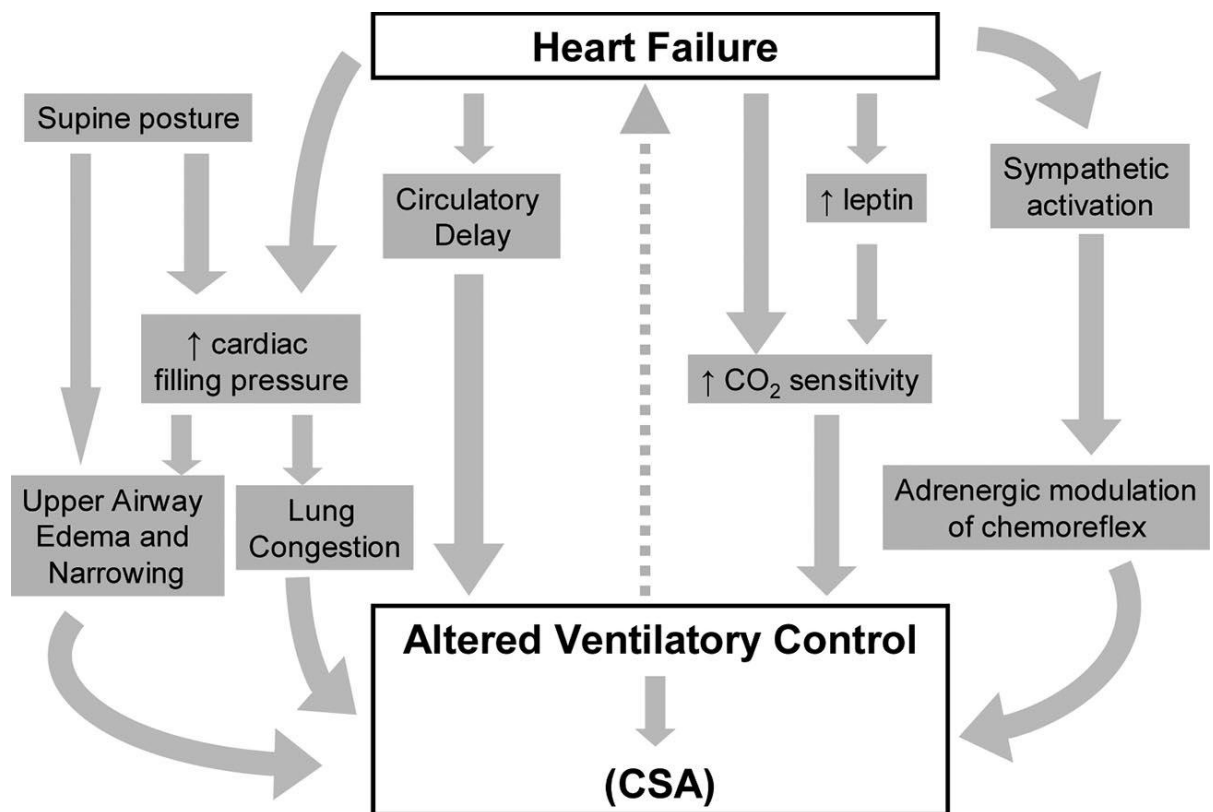


Figura 6: Fuente: Circulation. 2008; 118: 1080–1111

Es clara la elevada prevalencia de SAHS, en situaciones de IC y estudios como el Sleep Heart Health Study, de 6424 pacientes, hablan de una fuerte asociación entre ambas (Odds Ratio de 2.38, con un intervalo de confianza de 1.22-4.62, independiente de factores de confusión) y de una peor recuperación de la función sistólica tras un infarto de miocardio (52). Se sabe que existe un gran

número de pacientes con IC y SAHS sin diagnosticar, por lo que es importante sospecharlo cuanto antes y establecer el impacto del tratamiento y el pronóstico a largo plazo. Esto en ocasiones es difícil porque muchos pacientes con SAHS e IC se encuentran asintomáticos.

Múltiples estudios observacionales han encontrado peor pronóstico en pacientes con IC asociada a SAHS que en pacientes con IC exclusivamente (119), aunque no está claro si el motivo es que provoca una mayor severidad en la IC, si precipita un empeoramiento de la misma, o ambas cosas. Dark et al, en un estudio de cohortes prospectivo en pacientes con IC y una fracción de eyección menor de 45%, demostraron que tras tres años, los pacientes con apneas obstructivas con IAH mayor de 15/h presentaban una mayor mortalidad que los pacientes sin SAHS.

En el caso de predominancia de apneas centrales con respiración periódica de Cheyne Stokes, existe otro estudio prospectivo de cohortes (121) que también asocia la presencia de un SAHS severo (más de 30 eventos por hora) con un aumento de la mortalidad, siendo el IAH un mejor predictor de mortalidad y de la severidad y pronóstico de la IC que otras variables clínicas y ecocardiográficas. A su vez, la presencia de la respiración de Cheyne Stokes acelera la progresión de la IC y disminuye el tiempo hasta el trasplante cardíaco (129). Existe también el problema de la persistencia de eventos centrales durante el día en muchos pacientes

con Cheyne-Stokes (130) y la coexistencia de estos eventos centrales con obstructivos, predominando estos últimos la primera mitad de la noche, disminuyendo los niveles de PaCO₂ al transformarse los eventos en obstructivos al avanzar el sueño (131).

Sin et al (107), mediante un ensayo controlado en pacientes con IC tratados posteriormente con CPAP o con tratamiento convencional sin CPAP, demostraron una mejoría en la función cardíaca y la fracción de eyección de aquellos pacientes que presentaban además un SAHS, pero no en aquellos sin la enfermedad.

El estudio Canadian Positive Airway Pressure (CANPAP) analizó los resultados de tratar o no con CPAP de forma aleatoria a pacientes con IC y apneas centrales a lo largo de dos años (123). El grupo tratado con CPAP redujo su IAH y incrementó la saturación de oxígeno nocturna y la fracción de eyección, así como el test de marcha de 6 minutos, todo ello comparado con el grupo control. No se encontraron diferencias con respecto al número de hospitalizaciones, calidad de vida o supervivencia (124) por lo que no recomendaban el tratamiento con CPAP para aumentar la esperanza de vida en estos pacientes. Incluso en los primeros meses se apreció un menor número de eventos en el grupo control. No está claro si el tratamiento para disminuir el IAH mejora el pronóstico de los pacientes, o si la mejora del IAH no se debe tanto al tratamiento con CPAP sino que es un marcador de buen pronóstico a medida que el paciente mejora.

En pacientes con IC complicada por el SAHS, el tratamiento con CPAP mejora la capacidad de ejercicio, función cardíaca y oxigenación nocturna, junto con un descenso de las catecolaminas circulantes (107).

Otros estudios también han demostrado una mejora en la fracción de eyección y un descenso en la tensión arterial y la fracción de eyección ventricular comparado con pacientes sin tratar (109, 110), aunque no está claro si cambia el pronóstico a largo plazo y estos resultados no son universales. Son necesarios más estudios de cara a evaluar el impacto del tratamiento a largo plazo en estos pacientes.

Javaheri et al (127) en un reciente estudio de cohortes con más de 30.000 pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca, demostraron que los pacientes con SAHS tratado con CPAP, oxígeno o ambos tenían una mejor supervivencia a los dos años que aquellos que no recibieron tratamiento (OR 0.49, IC 95% 0.29-0.84). Sin embargo, este estudio no distinguía la mortalidad debida a eventos cardíacos de otras causas, ni la severidad del SAHS, con lo que no podemos deducir, de forma similar a lo que ocurría con el estudio CANCAP, si el tratamiento con CPAP es marcador de buen pronóstico o la causa de mejoría a nivel cardíaco.

En el caso de los eventos centrales, hay estudios que han demostrado que el tratamiento con servoventilación adaptativa

mejoran el IAH, fracción de eyección y la capacidad de ejercicio (125).

Un metaanálisis reciente con 11 estudios y casi 2.000 pacientes (128) en 2014 refiere que la mortalidad en pacientes con IC y SAHS tenían un aumento de mortalidad (RR 1.66, IC 1.19-2.31), siendo mayor este riesgo para pacientes con apneas centrales en un subanálisis posterior (con un RR de 1.48, IC 1.15-1.91), sin observarse este aumento del riesgo en pacientes con apnea obstructiva. El tratamiento con servoventilador disminuía de forma significativa la mortalidad por todas las causas en pacientes con IC y SAHS (RR 0.13, IC 0.02-0.95), mientras que el tratamiento solo con CPAP no disminuía este riesgo.

Llamativamente, en Mayo de 2015, la empresa ResMed® publicó una nota de seguridad urgente sobre su ensayo en fase III en el que encontraron un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular anual de 2.5% para aquellos pacientes randomizados con tratamiento con servoventilador y una fracción de eyección menor o igual del 45% y sintomáticos, en comparación con el grupo placebo. El primer grupo tenía un 10% de muertes por problemas cardiovasculares al año, mientras que el grupo control tenía un 7.5%, lo que representa un aumento del riesgo relativo del 33.5% (IC 95%=(1.070, 1.666), $p=0.010$) (136).

Es evidente que son necesarios más estudios para concretar el papel de la ventilación en estos pacientes.

2.8.4. ARRITMIAS

Con respecto a las arritmias, se sabe que los pacientes con SAHS pueden presentar episodios de bradiarritmia durante la noche en un alto porcentaje (hay grupos que hablan de hasta un 40-47%), mejorando tras tratamiento con CPAP (111). También a la inversa, un alto número de pacientes con bradiarritmias registradas mediante Holter presentaban SAHS concomitante (112). Igualmente, hay un alta prevalencia de SAHS en pacientes con fibrilación auricular, y aunque no todos los estudios confirman esto (113) si se ha visto que hay pacientes con SAHS que entran en fibrilación auricular durante el sueño, desapareciendo tras tratamiento con CPAP (114, 134) y recurriendo tras la retirada de este (115). Un reciente estudio del Sleep Heart Health Study (133) confirma la asociación independiente entre el SAHS y las arritmias nocturnas, tanto la fibrilación auricular como las arritmias ventriculares complejas.

En un estudio reciente observacional, aunque no randomizado, de Bitter et al (126) en 182 pacientes con SAHS severo, insuficiencia cardíaca y portadores de desfibrilador automático implantable (DAI), se vio una prolongación significativa del tiempo que pasaba hasta la primera descarga del DAI en pacientes tratados con servoventilador (de 35 a 26 meses en aquellos pacientes sin servoventilación).

2.8.5. DIABETES MELLITUS Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Existen evidencias claras de la asociación entre el SAHS y las alteraciones del metabolismo glucídico y con el síndrome metabólico. No está tan claro si la mera existencia del SAHS predispone al padecimiento de diabetes mellitus (DM), si hay otros factores que contribuyan, como otros factores de riesgo cardiovascular, dado que la DM es muy prevalente en pacientes obesos, que a su vez tienen una alta incidencia de SAHS. Se sabe que el aumento del estrés oxidativo es un mecanismo clave en el desarrollo de DM y resistencia a la insulina. En el caso de los pacientes con SAHS, la alternancia rápida entre hipoxemia y reoxigenación durante las apneas podría dar lugar a daño tisular y la liberación de reactantes de oxígeno, dando lugar a estrés oxidativo por parte de las células inflamatorias. La liberación de citoquinas, la propia fragmentación del sueño y el metabolismo lipídico y de las leptinas también podrían tener un papel en el desarrollo de alteraciones del control glucémico (153).

Algunos estudios hablan de una prevalencia de SAHS en pacientes con diabetes tipo 2 de un 23 a un 75% según los grupos étnicos (137), variando mucho según los estudios y los países. Sin embargo, casi todos coinciden en que la incidencia de SAHS en pacientes con DM, en comparación con la población general, es más alta (143, 141, 144).

En los últimos tiempos, numerosos estudios longitudinales han corroborado la asociación independiente entre SAHS y alteraciones de la glucosa y diabetes (140), resistencia a la insulina (139, 145, 146) y aumento de la incidencia de DM con mayor IAH y mejoría con tratamiento con CPAP (141).

Kapsimalis et al (138) no encontraron relación entre la resistencia a la insulina y el SAHS tras ajustar según índice de masa corporal. El estudio de la Wisconsin Sleep Cohort, con más de mil pacientes, tampoco encontró relación independiente con el aumento de la incidencia de DM a 4 años (142).

No está claro como influye el SAHS sin tratamiento en el grado de control glucémico, ya que hay otros muchos factores de confusión difíciles de evaluar y controlar que influyen a nivel individual: estilo de vida, cumplimiento del tratamiento farmacológico, peso... Parece que además el grado de somnolencia podría ser un factor predictor de la resistencia a la insulina. Algunos grupos sí hablan de mejoría de esta resistencia tras tratamiento con CPAP en sujetos con SAHS (147, 148), mientras que otros estudios prospectivos observacionales no hallaron esa mejoría (149, 150, 151), ni tampoco un estudio randomizado controlado (152).

En cualquier caso, los estudios recientes randomizados son con pocos pacientes y corto tiempo de seguimiento.

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El SAHS es una patología cada vez más frecuente en la población general. En España se estima una prevalencia en torno al 20%, con estudios que hablan hasta de un 26% (19). Se trata de un importante problema de salud pública, tanto por el consumo de recursos sanitarios que supone como por las consecuencias en la calidad de vida de los pacientes y en su salud y la aparición de comorbilidades. Su principal factor de riesgo es la obesidad, una enfermedad cuya prevalencia va en aumento, de lo que se deduce que también provocará a largo plazo un aumento en el número de diagnósticos de SAHS.

A su vez, las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en España y suponen también un elevado coste sanitario. Así pues, la unión del SAHS y enfermedades cardiovasculares supone un aumento del consumo de recursos sanitarios y genera un gran número de comorbilidades y un aumento en la mortalidad. Es por todo esto que un diagnóstico temprano y la administración de un tratamiento adecuado son de gran importancia. Se sabe que el tratamiento con CPAP en estos pacientes es muy eficaz y reduce el número de complicaciones cardiovasculares del SAHS.

Sin embargo, aunque los datos actualmente disponibles parecen indicar la existencia de una asociación entre síndrome de

apnea del sueño y comorbilidad cardiovascular, la mayor parte de los estudios se basan en análisis retrospectivos de cohortes y de la misma forma el impacto del tratamiento con CPAP se fundamenta en estudios en los cuales los controles son pacientes que han abandonado el tratamiento. Por otra parte, los estudios no contemplan el posible impacto de tratamientos farmacológicos de la esfera cardiovascular. Es por esto que, a fecha de hoy, el SAHS no puede ser considerado un factor de riesgo cardiovascular “per-se” siendo necesario la realización de nuevos estudios que, aunque siguiendo ya las recomendaciones oficialmente establecidas de tratamiento, permitan incrementar el grado de evidencia.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

“Las respuestas están ahí. Sólo hay que saber dónde buscarlas” (D. Scully)

4. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS:

4.1. DISEÑO:

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo con un período de seguimiento de 5 años.

4.1.1. HIPÓTESIS

Los pacientes con síndrome de apnea-hipopnea del sueño presentan una mayor incidencia de eventos cardiovasculares , que puede verse afectada por la adecuación del tratamiento farmacológico.

4.1.2. OBJETIVO

4.1.2.1. PRINCIPAL

- Estudiar la prevalencia e incidencia de morbilidad cardiovascular en pacientes con síndrome de apnea del sueño a lo largo de 5 años en relación con los tratamientos protectores.

4.1.2.2. SECUNDARIO

- Estudiar el impacto de los factores de riesgo cardiovascular en este grupo de población.

- Estudiar la importancia del número de evento hipoapnéicos
- Estudiar el impacto del tratamiento con CPAP.

4.2. POBLACIÓN:

Se estudiaron un total de 778 pacientes recogidos de forma consecutiva a lo largo del año 2008, remitidos a la Unidad de Trastornos Respiratorios del Sueño del Hospital General Universitario Gregorio Marañón con sospecha de Síndrome de Apnea del Sueño . En todos los casos se realizó una poligrafía o polisomnografía para confirmar o rechazar el diagnóstico. Posteriormente se realizó un seguimiento a los 5 años, reevaluando su situación clínica, tratamiento y comorbilidades cardiovasculares.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Definición de caso:

- Diagnóstico de SAHS mediante estudio poligráfico y/ó polisomnográfico con un índice apnea-hipopnea igual o mayor de 5.
- Edad superior a 18 años.

Definición de control

- Sujeto en el que se excluya la existencia de de SAHS mediante estudio poligráfico y/ó polisomnográfico en el cual el índice apnea-hipopnea sea inferior a 5.
- Edad superior a 18 años.

4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Negativa del paciente a participar en el estudio.

4.5. ASPECTOS ÉTICOS:

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la investigación clínica (CEIC) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

A todos los pacientes se les informó de las características del estudio y dieron su consentimiento para participar en él. No existían otros factores éticos a considerar, dado que el estudio se ajustó en todo momento a las normas de buena práctica clínica.

4.6. PROTOCOLO DEL ESTUDIO:

Los pacientes realizaban una primera visita en la consulta monográfica de sueño de la unidad, a la cual venían remitidos por A diferentes consultas (Médico de Atención Primaria u otras especialidades. En esta primera visita a todos los pacientes se les realizaba una historia clínica estandarizada en la que se recogía: síntomas clínicos sugestivos de apnea del sueño y factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de enfermedad cardiovascular e historia de tratamiento farmacológico relacionada con la esfera cardiovascular en el momento de la visita.

Una vez completada la historia clínica, se programaba un ingreso para la realización de la poligrafía o polisomnografía (en función de los síntomas y el grado de sospecha de SAHS u otras alteraciones durante el sueño).

Durante el ingreso hospitalario se les realizó una poligrafía o polisomnografía, cuya metodología describimos en apartados posteriores, para lo cual ingresaban en la planta de Neumología por la noche, siendo dados de alta a la mañana siguiente ya con el resultado de la prueba. Previo a ese alta, se les pautaba tratamiento con CPAP si tenían indicación para ello. Tras ser informados y adiestrados en la utilización de CPAP en la misma habitación, se programaba una nueva poligrafía de titulación a los tres meses del diagnóstico. Durante ese tiempo, los pacientes utilizaban todas las

noches el CPAP en su domicilio. Posteriormente, durante el primer año se realizó seguimiento en consulta de Soporte Ventilatorio y Trastorno del Sueño en la que se recogían datos clínicos y de cumplimiento del tratamiento. Finalmente, a los 5 años, se realizó seguimiento telefónico de los pacientes, recabando de nuevo datos clínicos y de cumplimiento.

4.7. METODOLOGÍA DE LA POLIGRAFÍA.

Fue realizada con un polígrafo Apnoscreen II ® (marca Jaeger, Alemania), debidamente validado para el diagnóstico de SAHS. Registra flujo oro-nasal mediante termistor o cánula, ronquido, movimientos torácicos y abdominales, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno mediante pulsioximetría, actimetría y posición corporal.

El registro se llevó a cabo durante la noche en una habitación insonorizada, a lo largo de 7 horas. Un enfermero controlaba al paciente de forma periódica, al menos 4 veces a lo largo de la prueba, comprobando la correcta colocación de los sensores, la posición corporal del paciente y el estado de sueño o vigilia del mismo.

A la mañana siguiente se procedía a un análisis manual por parte de los médicos de la unidad especializados en este tipo de

estudios. Las variables consideradas para el objetivo del estudio fueron:

- Índice de Apnea-Hipopnea (IAH).
- Saturación media de oxígeno.
- Índice de desaturación.
- Tiempo de saturación inferior al 90%.
- Frecuencia cardiaca.

4.8. METODOLOGÍA DE LA POLISOMNOGRAFÍA

Fue realizada con un polisomnógrafo Sleepscreen ® (marca Jaeger, Alemania), debidamente validado para el diagnóstico de esta enfermedad. Además de las señales registradas por el polígrafo, permite obtener señales de electroencefalograma (EEG), electromiograma (EMG) y electrooculograma (EOG) para valorar la eficiencia y estructura del sueño. Al igual que en el caso de la poligrafía, se procedía a un análisis manual, recogándose además de las variables de la poligrafía las relacionadas con el sueño.

Variables recogidas:

- Índice de Apnea-Hipopnea (IAH).
- Saturación media de oxígeno.
- Índice de desaturación.

- Tiempo de saturación inferior al 90%.
- Frecuencia cardiaca.
- Eficiencia del sueño.
- Periodo de latencia de inicio de sueño y de inicio de sueño REM.
- Fases del sueño.
- Presencia de sueño REM.
- Presencia de microdespertares o arousals.
- Presencia de movimientos anormales de extremidades.

4.9. HISTORIA CLÍNICA:

A todos los pacientes se les realizaba una historia clínica detallada en la que se recogían:

A) Características antropométricas y sociodemográficas:

- Edad (años).
- Sexo (masculino, femenino).
- Peso (Kg).
- Talla (m).
- Profesión.

B) Antecedentes médico-quirúrgicos:

- Hábitos tóxicos (alcohol, tabaco).

- Factores de riesgo cardiovascular (Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, dislipemia).
- Comorbilidad cardio y cerebrovascular (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular).
- Otras enfermedades.
- Recogida de todos los tratamientos del paciente.

C) Síntomas: hipersomnolencia diurna a través de la escala de somnolencia de Epworth, presencia de ronquido y pausas de apnea, movimientos de extremidades, insomnio, horas de sueño y otra sintomatología durante el sueño.

En el seguimiento posterior, se confirmaban todos estos datos, y además se recogía el cumplimiento del tratamiento con CPAP en el caso de que tuvieran este dispositivo, efectos secundarios provocados por el mismo y cambios en la sintomatología (con repetición del test de Epworth) y en el peso, así como cambios en el tratamiento habitual del paciente.

4.10. INICIO DEL TRATAMIENTO:

El tratamiento se iniciaba con una sesión de adiestramiento en el mismo hospital la mañana posterior al registro nocturno, efectuada por un diplomado de enfermería de la sección formado en la atención

a pacientes con trastornos respiratorios del sueño. Se les informaba de las características de la enfermedad y el tratamiento, la necesidad de cumplimiento adecuado, mantenimiento del aparato y adecuado uso del mismo. Se les recomendaban medidas higiénico-dietéticas: dieta hipocalórica, ejercicio físico, horario de sueño regular, abstención del hábito tabáquico, evitar el consumo de té, café, bebidas alcohólicas y medicación sedante.

Así mismo se les adiestraba en la colocación y uso del CPAP con un modelo igual que el que se les proporcionaba en su domicilio: modelo REMSTAR-PRO® (Respironics, EEUU). La presión prescrita se fijaba de forma empírica según la fórmula de Hoffstein y Mateika (American Journal of Respiratory Critical Care), que establece:

$$P = (\text{IMC} \times 0.16) + (\text{CC} \times 0.13) + (\text{IAH} \times 0.04) - 5.12$$

Donde: Pr = presión en cm H₂O
corporal

IMC= Índice de masa

CC= Circunferencia cervical

IAH: Índice de Apneas

hipopneas.

4.11. TITULACIÓN DEL TRATAMIENTO CON CPAP:

La titulación y ajuste de presión se realizó tras los primeros tres meses de tratamiento, para haber dejado transcurrir un tiempo suficiente de adaptación, solucionando los efectos adversos menores, y para haber alcanzado la corrección de posibles fenómenos inflamatorios de vía aérea superior por los eventos de apnea de cara a los ajustes adecuados de presión.

La titulación se llevaba a cabo mediante un registro de AUTOCPAP con un equipo REMSTAR AUTO (Respironics, EEUU) en el domicilio del paciente durante dos noches consecutivas, o mediante poligrafía hospitalaria con CPAP, en función de la existencia o no de comorbilidades por parte del paciente (como por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, EPOC) e hipoxemia nocturna significativa. Se valoró la corrección de las apneas, hipopneas, limitación de flujo aéreo y ronquido.

Así mismo, durante la visita para la titulación, se volvía a recoger una historia clínica completa: número de horas de uso del tratamiento, mejoría del ronquido y las pausas de apnea, se volvía a realizar el test de Epworth para valorar la mejoría de la hipersomnolencia diurna, se recogían otros síntomas, efectos adversos, cambios de tratamiento y aparición de nuevas comorbilidades, así como ganancia o pérdida ponderal.

El cumplimiento se consideraba adecuado cuando el uso era superior a las 4 horas por noche, y subóptimo por debajo de ese número. A los pacientes que presentaban mal cumplimiento se les insistía en la necesidad de un mínimo de horas de uso de la CPAP, se mejoraban los aspectos que pudieran influir en este hecho (efectos secundarios, molestias ocasionadas por la mascarilla, rinitis, sequedad mediante pauta de humidificador térmico...) y se les controlaba en consulta tras unos meses de readaptación al dispositivo. A los pacientes que pese a todo esto rechazaban el tratamiento de forma definitiva se les retiraba el mismo.

En función del resultado de la titulación, se realizaban también los ajustes de presión pertinentes.

4.12. SEGUIMIENTO:

Posteriormente, a los pacientes se les revisó al año del diagnóstico, aproximadamente, para reevaluar de nuevo el cumplimiento a través del registro de horas de uso por día del que disponen los dispositivos CPAP, situación clínica, peso, efectos secundarios, control de factores de riesgo, comorbilidades y somnolencia evaluada con la escala de Epworth.

En función de todo ello, los pacientes eran dados de alta para control por su Médico de Atención Primaria, o continuaban seguimiento en nuestras consultas si presentaban problemas de adherencia, comorbilidades o alguna otra situación concomitante.

Finalmente, a los 5 años se realizó un nuevo control, esta vez telefónico, a todos los pacientes que iniciaron el estudio tuvieran o no tratamiento con CPAP, evaluando una vez más su peso, comorbilidades, clínica, somnolencia, cumplimiento si continuaban con CPAP, factores de riesgo y comorbilidades, número de ingresos, eventos cardiovasculares nuevos, cambios de tratamiento y su situación vital. En el caso de éxitus se recogía también la fecha y causa de la muerte.

5. ANÁLISIS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Los resultados de las variables continuas son presentados mediante su media y desviación típica. Para las variables categóricas, los resultados se expresan en frecuencias y porcentajes. Las variables numéricas con distribución no normal, se muestran mediante su mediana y rango intercuartílico (percentil 25; percentil 75). El análisis de normalidad se estudió con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Para estudiar la diferencias de medias entre 2 grupos, se utilizaron pruebas paramétricas (t de student) o pruebas no paramétricas (Mann-Witney) utilizando la más adecuada en cada caso en función de la normalidad de los datos y del número total de pacientes de cada grupo. La asociación entre variables cualitativas, se

estudió mediante la prueba ji-cuadrado de Pearson o exacta de Fisher.

Se realizó un análisis de regresión logística univariante y multivariante para determinar posibles variables predictoras de nuevos eventos de cardiopatía isquémica. Para ello se seleccionaron las variables con asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariante y las variables clínicas más importantes.

Se realizaron curvas de supervivencia Kaplan-Meier para estudiar la mortalidad de los pacientes aplicando la prueba log-rank para comparar la supervivencia entre los pacientes con IAH menor y mayor de 5. Para el estudio de nuevos eventos de cardiopatía isquémica, se han empleado curvas de incidencia acumulada con la muerte como evento competitivo.

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. Se consideran como estadísticamente significativos aquellos resultados con una $p < 0,05$.

RESULTADOS

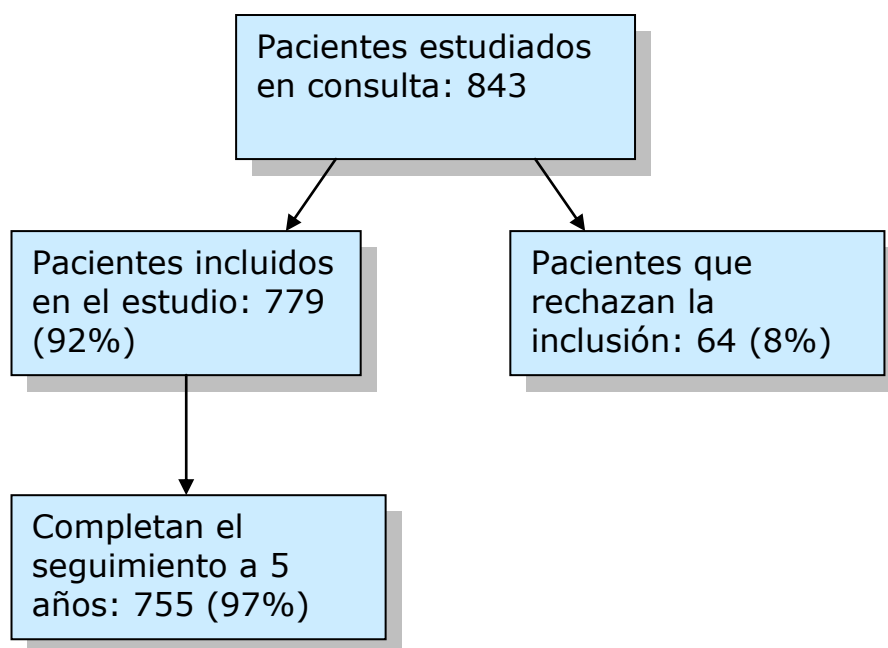
“Porque salimos de las cuevas y miramos sobre las colinas, y vimos fuego; y cruzamos los océanos y conquistamos el oeste, y tomamos los cielos. La historia del hombre es una línea llena de exploración y esto es lo siguiente.” (S. Seaborn)

6. RESULTADOS.

6.1. POBLACIÓN ESTUDIADA Y GRUPOS DE ESTUDIO:

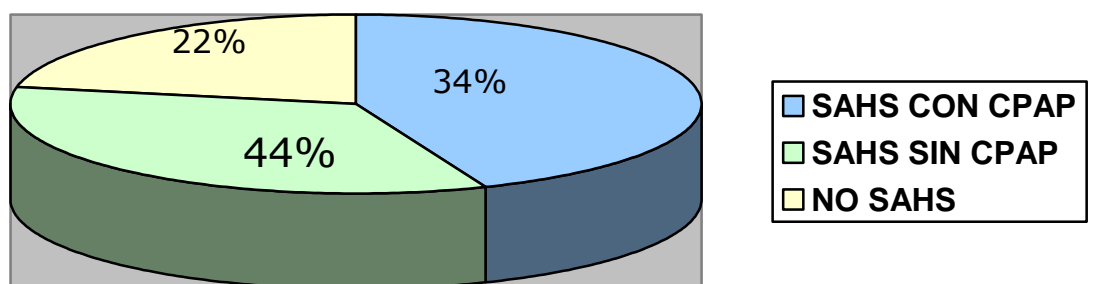
Durante el año 2008 fueron vistos en consulta un total de 843 pacientes, se incluyeron en el estudio un total de 779 pacientes (el 92%, un 8% de los pacientes rehusaron participar en el estudio). De estos, se completó el seguimiento en 2013 a 755 pacientes, con 24 pérdidas de seguimiento, un 3% del total incluido.

Figura 7. Flujo de pacientes



Del total de pacientes incluidos, en 612 casos (78%) se estableció el diagnóstico de SAHS por tener un IAH mayor o igual a 5 eventos/hora (cohorte SAHS) y de ellos, 345 (44.3% del total de la población) fueron considerados subsidiarios de iniciar tratamiento con CPAP. En 168 pacientes se descartó la presencia de SAHS (cohorte no SAHS). En la gráfica 3 podemos observar estos datos.

Gráfica 3: Tratamientos con CPAP respecto al total de pacientes.



6.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN AL INICIO DEL ESTUDIO

6.2.1. DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y RESULTADO DE LOS ESTUDIOS DE SUEÑO

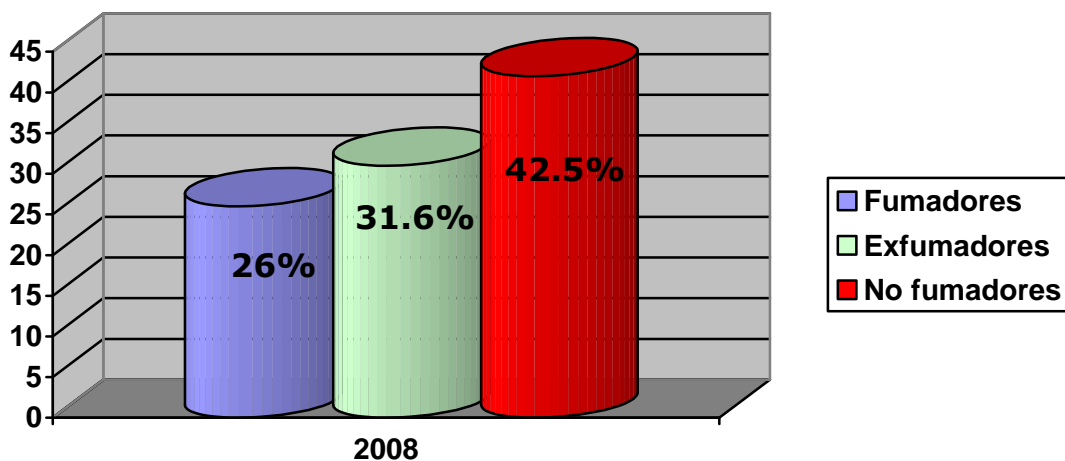
De los 779 pacientes incluidos en el año 2008, 252 eran mujeres (32%) y 525 hombres (67%), La edad media era de 54 años y el índice de masa corporal de 33.3. La somnolencia, evaluada mediante la escala de Epworth, fue de 9.85, y el IAH medio fue de 24.93. Presentaban obesidad (entendida como un IMC igual o mayor de 30 kg/m²) 489 pacientes, un 62%. En la tabla 3 recogemos las principales características antropométricas y los datos del estudio de sueño.

Tabla 3. Características de la población de estudio.

	Media	Mediana	Desv. típica	Mín	Máx	Percentiles		
						25	50	75
EDAD	54,05	53,00	13,87	16	88	44,00	53,00	65,00
EPWORTH 2008	9,85	10,00	4,73	0	24	6,00	10,00	13,00
TAS 2008	133,27	132,00	21,61	11	217	120,00	132,00	147,00
TAD 2008	77,44	77,00	12,49	37	116	70,00	77,00	85,00
PESO 2008	92,93	89,00	23,48	50	200	78,00	89,00	102,00
TALLA 2008	167,05	167,00	10,21	140	196	160,00	167,00	174,00
IMC 2008	33,30	31,56	7,99	18,1	83,3	27,68	31,56	36,75
SAT O2 % 2008	92,06	93,00	4,62	55,0	98,0	91,00	93,00	95,00
<90 EN % 2008	21,45	3,00	31,93	0	100	0,00	3,00	31,00
IAH 2008	24,93	17,00	24,41	0,0	120,0	5,00	17,00	37,00

Con respecto a los hábitos tóxicos, 202 pacientes (26%) eran fumadores activos, 246 (31.6%) eran exfumadores, y 331 (42.5%) nunca habían fumado. 54 pacientes (7%) eran consumidores habituales de alcohol, 7 (0.9%), exconsumidores, y 718 pacientes (92.2%) no lo eran de forma habitual.

Gráfica 1: Tabaquismo.



Al realizar el análisis de subgrupos de pacientes con y sin diagnóstico de SAHS, además de las diferencias por definición en el IAH, en la saturación de oxígeno y el CT90, encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en el sexo (predominio de hombres diagnosticados de SAHS), Epworth (mayor en pacientes con SAHS) e índice de masa corporal (mayor en pacientes con SAHS), así

como en la presencia de dislipemia y tratamiento con IECAS y estatinas, todos mayores en pacientes con SAHS.

En la tabla 4 recogemos todas las variables comparadas:

Tabla 4: Comparación de variables antropométricas y de la poligrafía y polisomnografía entre pacientes con y sin SAHS:

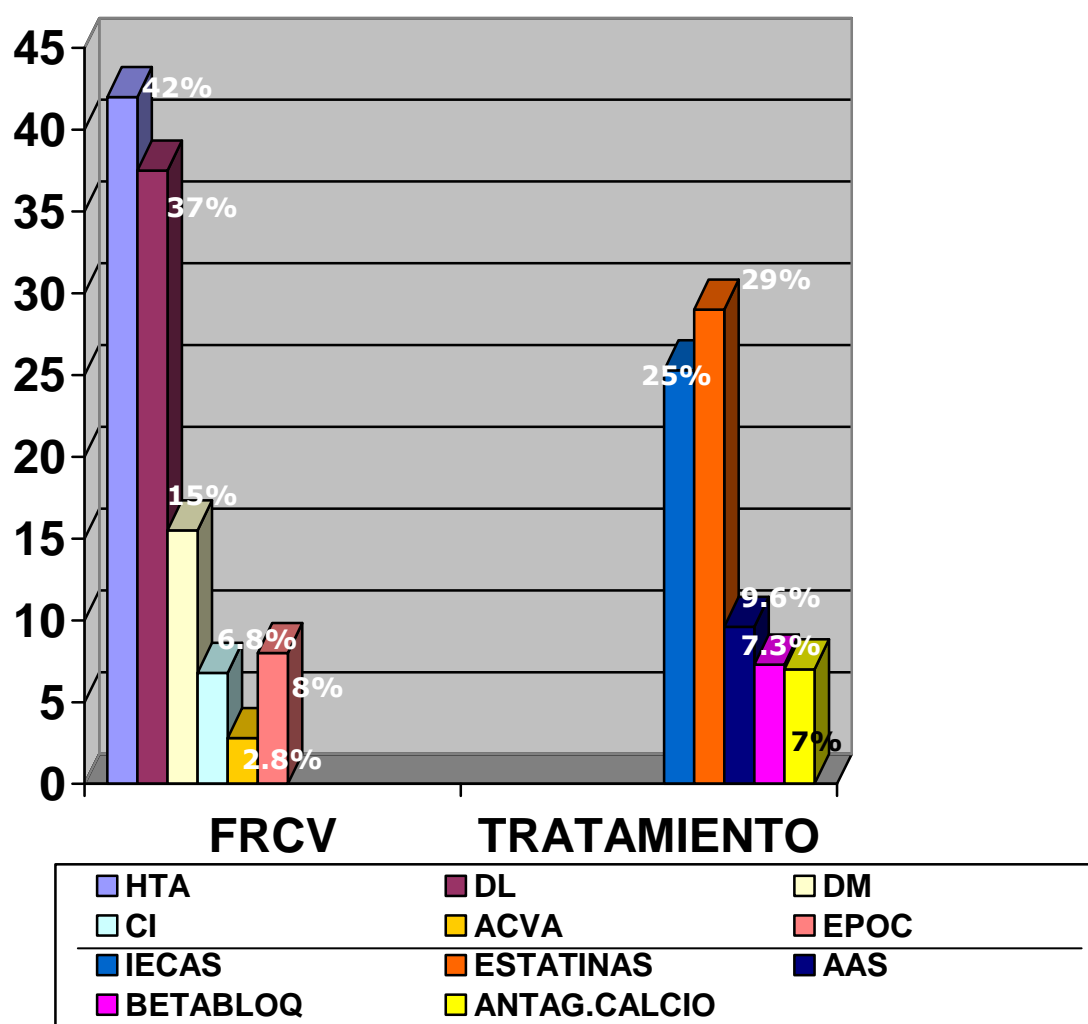
Inicio	NO SAHS	SAHS	p
Sexo	51% mujer, 49% hombre	27% mujer, 72% hombre	0.00
Edad	50.35 (14)	55 (13)	0.00
Epworth	9 (4.3)	10 (4.8)	0.04
Tabaquismo	No 47%, sí 24%, ex 28%	No 41%, sí 26%, ex 32%	0.39
Alcohol	No 91%, sí 7%, ex 1.2%	No 92%, sí 7%, ex 0.8%	0.89
IMC	32.5 (8.7)	33.5 (7.7)	0.04
SaO2 media	93.6 (3.7)	91.6 (4.7)	0.00
CT 90%	11.8 (27)	24 (32)	0.00
IAH	1.9 (1.4)	31.2 (24)	0.00

6.2.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR, COMORBILIDAD Y TRATAMIENTOS DE LA ESFERA CARDIOVASCULAR:

Un total de 330 pacientes presentaban HTA (42%), 121 (15.5%) tenían DM, 292 (37.5%) dislipemia, 53 pacientes (6.8%) tenían antecedentes de haber sufrido algún episodio de cardiopatía isquémica, 22 pacientes (2.8%) habían sufrido previamente un accidente cerebrovascular (ACVA) y finalmente 63 pacientes (un 8%) tenían EPOC.

Con respecto a los tratamientos para sus factores de riesgo cardiovascular que los pacientes tomaban en 2008, 189 pacientes (25.3%) tomaban IECAS, 217 (29%) estatinas, 72 (9.6%) ácido acetilsalicílico (AAS), 55 (7.3%) betabloqueantes, 52 (7%) antagonistas del calcio. En la gráfica 2 podemos ver la distribución de todos estos datos.

Gráfica 2: Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y tratamientos en 2008: % de pacientes.



Comparando pacientes diagnosticados y no diagnosticados de SAHS, encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) en el sexo (predominio de hombres diagnosticados de SAHS, prevalencia de dislipemia (39% en pacientes con SAHS versus 31% en pacientes sin SAHS), tratamiento con IECAS (27% en pacientes con SAHS, 18% en pacientes sin SAHS) y estatinas (32% vs 17%). Aunque la prevalencia de cardiopatía isquémica era casi el doble en los pacientes con SAHS comparada con los que no lo tenían, el resultado no alcanzaba la significación estadística.

Tabla 5: Factores de riesgo cardiovascular, comorbilidad y tratamientos de la esfera cardiovascular. Diferencias entre pacientes con y sin SAHS

Inicio	NO SAHS	SAHS	p
HTA	36%	44%	0.07
DM	12.5%	16%	0.23
DL	31%	39%	0.04
CI	4.8%	7.4%	0.23
ACVA	3%	2.8%	0.89
EPOC	6%	8.7%	0.24
IECA	18.1%	27.4%	0.01
ESTATINAS	17.5%	32.3%	0.00
AAS	8.4%	10%	0.55
BETAB	4.2%	8.2%	0.07
CA ANTAG	6%	7.2%	0.59

Comparando pacientes con y sin cardiopatía isquémica, el análisis de regresión logística univariante sólo mostró un aumento de riesgo independiente para la edad (OR 1.074, $p=0.000$), HTA (OR 12.2, $p=0.000$), DM (3.75, $p=0.000$) y DL (OR 1.96, $p=0.019$). El

análisis multivariante mostró un aumento del riesgo independiente para la edad (OR 1.05, $p=0.000$) y HTA (OR 7.37, $p=0.000$).

Un subanálisis de factores de riesgo en los pacientes ya diagnosticados de SAHS, tributarios o no de recibir tratamiento con CPAP puso de manifiesto que la prevalencia de HTA, DM y CI era mayor en los que tenían indicación de tratamiento que en aquellos que no la tenían.

Tabla 5: Diferencias en FRCV en pacientes diagnosticados de SAHS con y sin tratamiento con CPAP.

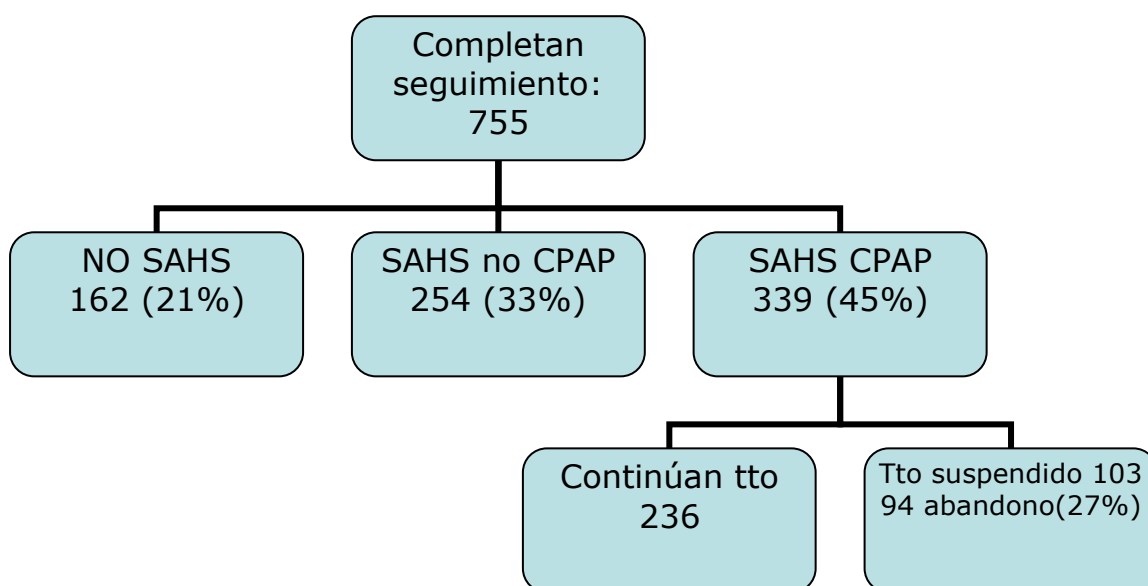
Inicio	SAHS sin CPAP	SAHS con CPAP	p
HTA	104 (39%)	165 (48%)	0.026
DM	31 (11.7%)	69 (20%)	0.05
DL	99 (37.2%)	140 (40.8%)	0.367
CI	11 (4.1%)	34 (9.9%)	0.007
ACVA	5 (1.9%)	12 (3.5%)	0.229
IECAS	56 (22%)	103 (31.7%)	0.10
BETABLOQ	19 (7.5%)	29 (9%)	0.530
CA ANTAG	12 (4.7%)	30 (9.2%)	0.039
ESTATINAS	73 (28.6%)	115 (35%)	0.089
AAS	17 (6.7%)	41 (12.6%)	0.018

Centrándonos en la presencia de CI previa y el tratamiento que llevaban los pacientes en el momento de la inclusión, un 60.8% de

pacientes con CI tomaban IECAS, un 90.4% estatinas, un 77% AAS, un 50% betabloqueantes y un 32.7% antagonistas del calcio. Mediante una prueba de chi-cuadrado de Pearson corroboramos que todas las diferencias con los pacientes que no habían sufrido CI previa eran significativas.

6.3. EVOLUCIÓN A LOS 5 AÑOS DE SEGUIMIENTO

Se ha podido completar el seguimiento en 755 pacientes, de los que corresponden 162 (21%) a sujetos sin SAHS, 254 (33%) a sujetos con SAHS no tributario de tratamiento con CPAP y 339 (45%) a sujetos con SAHS tributarios de CPAP. De estos últimos, solo 236 pacientes seguían en tratamiento activo, mientras que este se había suspendido en 103 pacientes, un 30% de los que les fue prescrito, en 94 casos (27%), por abandono o mal cumplimiento y en 9 (2.6%) por no cumplir criterios tras reducción ponderal. El uso medio diario de los pacientes que seguían en tratamiento era de 6 horas por noche.



6.3.1. SUPERVIVENCIA

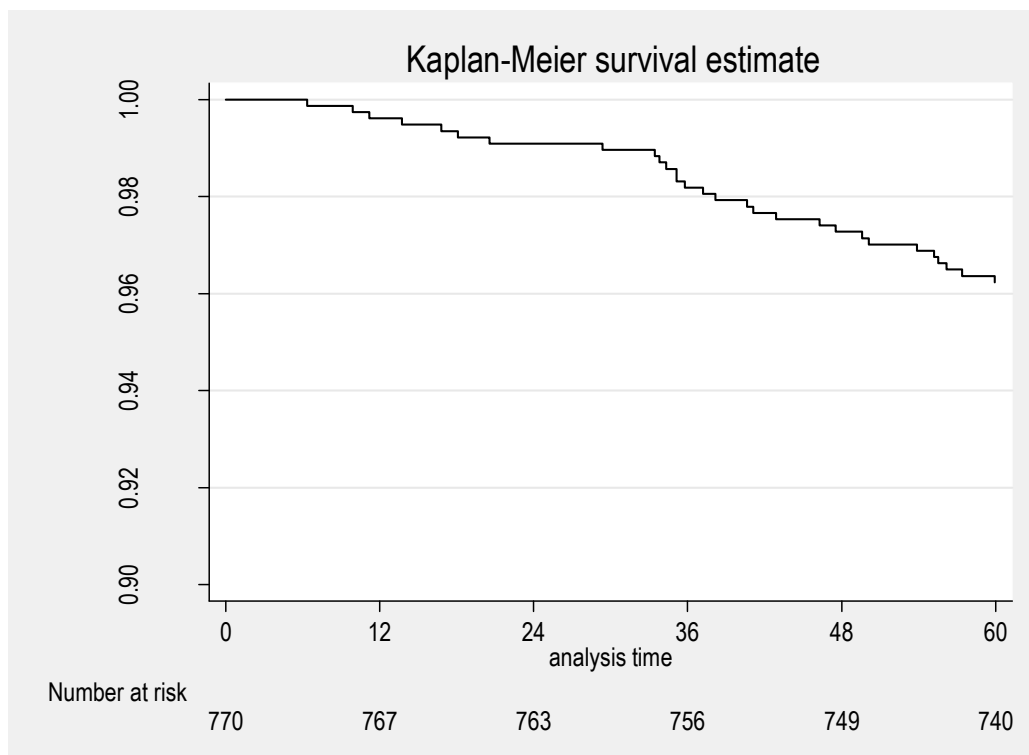
De los 755 pacientes con seguimiento, 36 (4.8%) fallecieron a lo largo de los 5 años. De estos éxitus, 2 se produjeron el primer año de seguimiento (6.4%), 3 el segundo año (9.7%), 10 el tercer año (32%), 7 el cuarto año (22.4%), y 9 el último y quinto año (28.8%). Por subgrupos, 12 pacientes (33%) pertenecían al grupo no SAHS, 15 (41%) al grupo de SAHS no tributarios de tratamiento con CPAP, y 9 (25%) al grupo en tratamiento con CPAP.

En un análisis de supervivencia a 5 años mediante curvas de Kaplan Meier, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin SAHS, ni tampoco en la comparación entre pacientes sin SAHS y pacientes con SAHS con y sin tratamiento con CPAP.

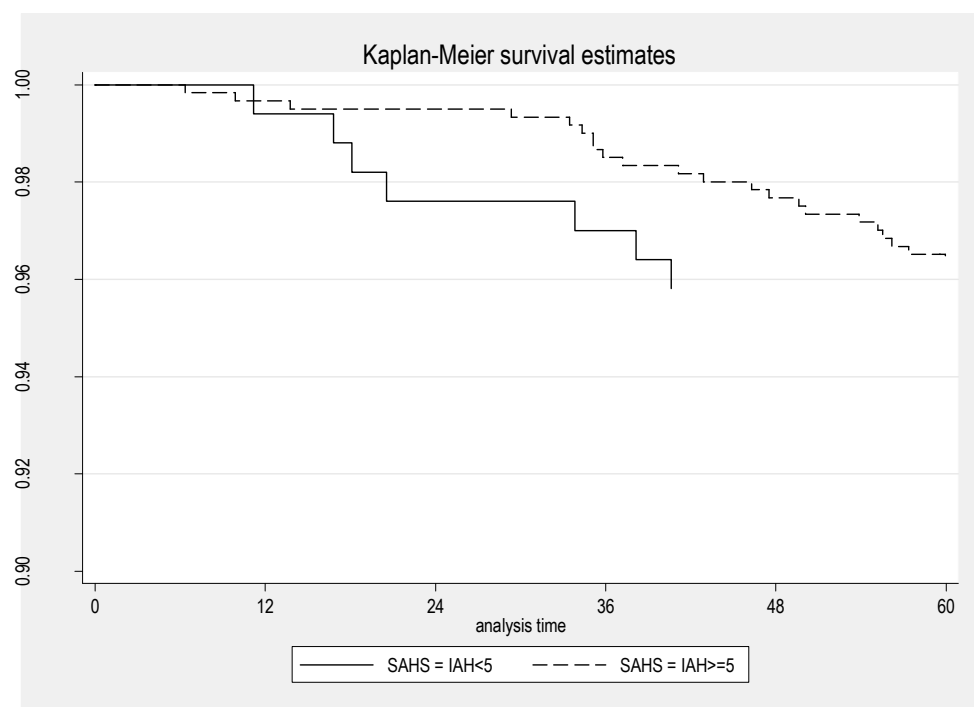
En las gráficas 8, 9 y 10 podemos ver estos datos y las curvas de supervivencia acumulada global y por subgrupos (nota: las curvas

están aumentadas de tamaño para diferenciarlas, pudiendo dar la impresión de que existe más diferencia sobre la gráfica que la que hay realmente).

Gráfica 8: Supervivencia a 5 años



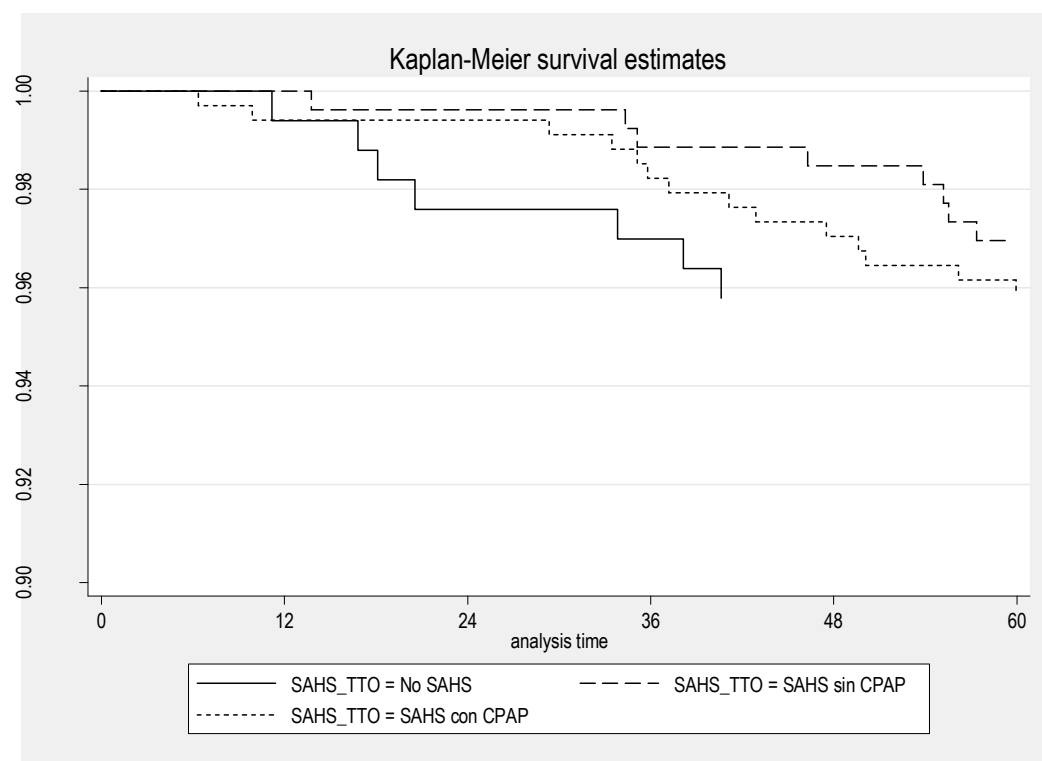
Tiempo (meses)		Total	Muertes	Supervivencia	Error	[95% Int. Conf.]	
6	12	754	3	0.9960	0.0023	0.9877	0.9987
12	18	751	2	0.9934	0.0030	0.9841	0.9972
18	24	749	2	0.9907	0.0035	0.9806	0.9956
24	30	747	1	0.9894	0.0037	0.9789	0.9947
30	36	746	6	0.9814	0.0049	0.9688	0.9890
36	42	740	4	0.9761	0.0056	0.9624	0.9849
42	48	736	3	0.9721	0.0060	0.9576	0.9818
48	54	733	3	0.9682	0.0064	0.9529	0.9786
54	60	730	6	0.9602	0.0071	0.9436	0.9720

Gráfica 9: Supervivencia en SAHS y no SAHS

Supervivencia

SAHS		IAH<5	IAH>=5
Tiempo	0	1.0000	1.0000
(meses)	6	1.0000	1.0000
	12	0.9940	0.9967
	18	0.9880	0.9950
	24	0.9760	0.9950
	30	0.9760	0.9934
	36	0.9701	0.9850
	42	0.9581	0.9817
	48	0.9581	0.9767
	54	0.9581	0.9718
	60	0.9581	0.9635

Pr>chi2 = 0.8224

Gráfica 10: Supervivencia en tres grupos

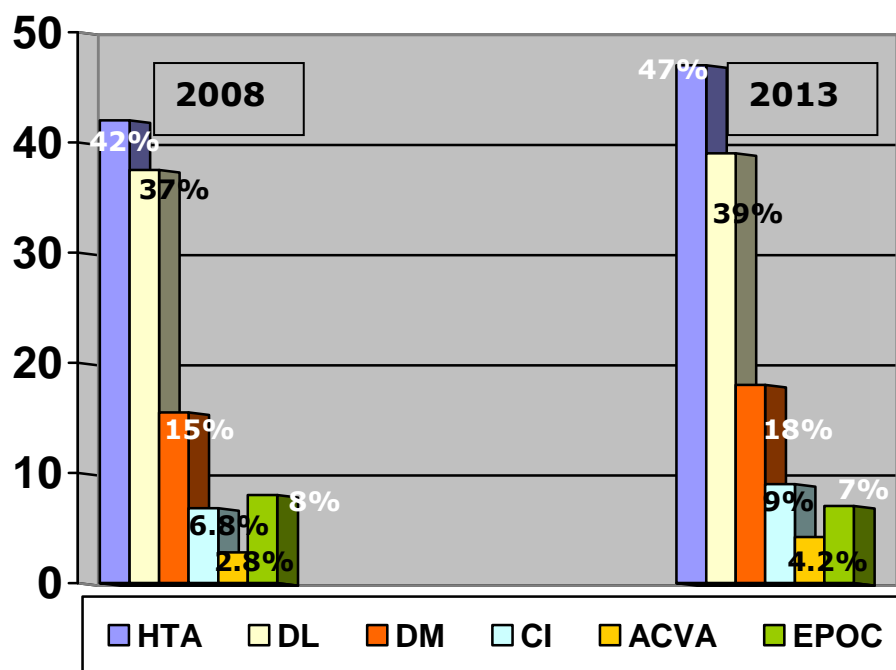
		Supervivencia		
SAHS y Tto		No SAHS	SAHS sin	SAHS con
Tiempo (meses)	0	1.0000	1.0000	1.0000
	6	1.0000	1.0000	1.0000
	12	0.9940	1.0000	0.9941
	18	0.9880	0.9962	0.9941
	24	0.9759	0.9962	0.9941
	30	0.9759	0.9962	0.9911
	36	0.9699	0.9886	0.9822
	42	0.9578	0.9886	0.9763
	48	0.9578	0.9848	0.9704
	54	0.9578	0.9810	0.9645
	60	0.9578	0.9696	0.9586

Pr>chi2 = 0.8697

6.3.2. FACTORES DE RIESGO Y COMORBILIDAD CARDIOVASCULAR

Al término del seguimiento presentaban HTA 362 pacientes (46.8%), DM 142 (18.3%), DL 306 (39%). Se diagnosticaron 19 pacientes con nuevos eventos de cardiopatía isquémica (2.4%, 9% si sumamos los que tenían episodios previos), 11 con nuevos episodios de ACVA (1.4%, 4.2% si sumamos los que tenían ACVA previos) y 36 pacientes fueron diagnosticados de fibrilación auricular de novo (4.6%). En la siguiente figura podemos ver una comparación de los FRCV y comorbilidades en 2008 y 2013.

Gráfica 4: Evolución de la prevalencia de FRCV a lo largo del seguimiento a 5 años.



Con respecto a los tratamientos realizados por los pacientes en esa fecha: 215 pacientes (28%) tomaban IECAS, 255 (33%) estatinas, 104 (13.5%) AAS, 80 (10.4%) betabloqueantes y 68 (8.8%) calcioantagonistas. 45 pacientes habían sido sometidos a cirugía bariátrica por su obesidad mórbida.

Comparando los grupos de pacientes con y sin SAHS, como ocurría al inicio del tratamiento, aunque no se encontraron diferencias en la prevalencia de factores de riesgo y enfermedad vascular, sí existían diferencias estadísticamente significativas en tratamiento con IECAS y estatinas. Los resultados se recogen en la Tabla 6.

Tabla 6: comparación de variables en 2013 entre pacientes con y sin SAHS.

2013	NO SAHS	SAHS
Vivos	95.8%	95.1%
IMC	30	32
EVENTOS IC/CI	0.22 (1.2)	0.13 (0.7)
Tabaquismo	No 46%, sí 21%, ex 33%	No 41%, sí 20%, ex 38.8%
OH	No 91.6%, sí 6%, ex 2.4%	No 91.4%, sí 7%, ex 1.7%
HTA	41.3%	48%
DM	15%	19.3%
DL	34%	41%
CI	7.2%	9.6%
ACVA	3%	2.7%
EPOC	6.7%	7.2%
FA	3.6%	4.9%
IECA	18.6%	30.5%
ESTATINAS	20.4%	36.7%
AAS	12%	14%
BETAB	9%	11%
CA ANTAG	8.4%	9%
CIRUGIA BARIATRICA	10.1%	4.6%

Cuando analizamos los tres subgrupos: pacientes sin SAHS, pacientes con SAHS no subsidiarios de tratamiento con CPAP y pacientes con SAHS y tratamiento con CPAP, si que se demostraron diferencias significativas en la prevalencia de HTA, diabetes, dislipemia y cardiopatía isquémica, que eran mayores en pacientes tributarios de CPAP. Estos pacientes tenían también un mayor grado de obesidad y recibían más tratamiento con IECA's y estatinas. Los datos detallados los reflejamos en la tabla 7.

Tabla 7: Comparativa en 2013 de las características de los pacientes SAHS, con y sin CPAP y no SAHS.

2013	NO SAHS	SAHS SIN CPAP	SAHS CON CPAP	p
EXITUS	4.3%	4.6%	5.2%	0.893
TABAQUISMO	No 45.8%, sí 21%, ex 33%	No 48%, sí 18%, ex 34%	No 35%, sí 22%, ex 42%	0.027
OH	No 92%, sí 6%, ex 2.4%	No 92.5%, sí 6%, ex 1%	No 90.6%, sí 7.6%, ex 1.8%	0.869
HTA	41.6%	43%	52%	0.027
DM	15%	12.8%	24.4%	0.01
DL	34.3%	38%	43%	0.132
CI	7%	6.4%	12%	0.036
ACVA	3%	3%	2.5%	0.877
FA	3.6%	3%	6.4%	0.111
EPOC	6.8%	6.6%	7.7%	0.851
IECA	18.7%	26%	34%	0.001
ESTATINAS	20.5%	33.6%	39.2%	0.000
AAS	12%	12%	15%	0.401
BETAB	9%	8%	13%	0.166
CA ANTAG	8.4%	7%	10%	0.371
CIRUGÍA BARIÁTR.	10%	5%	4%	0.020
IMC	30.1 (6)	30.6 (7)	33.2 (6.5)	0.00

6.4. INCIDENCIA DE CARDIOPATIA ISQUEMICA. ANALISIS DE RIESGO

Como ya se ha mencionado, en estos 5 años 19 pacientes presentaron nuevos eventos de cardiopatía isquémica. Comparando pacientes sin SAHS, con SAHS no tributarios de tratamiento con CPAP y con SAHS tributarios de tratamiento con CPAP, el análisis de incidencia acumulada no demostró ninguna diferencia entre grupos (Figuras 5, 6 y 7).

Figura 5: Incidencia acumulada de CI en el total de pacientes

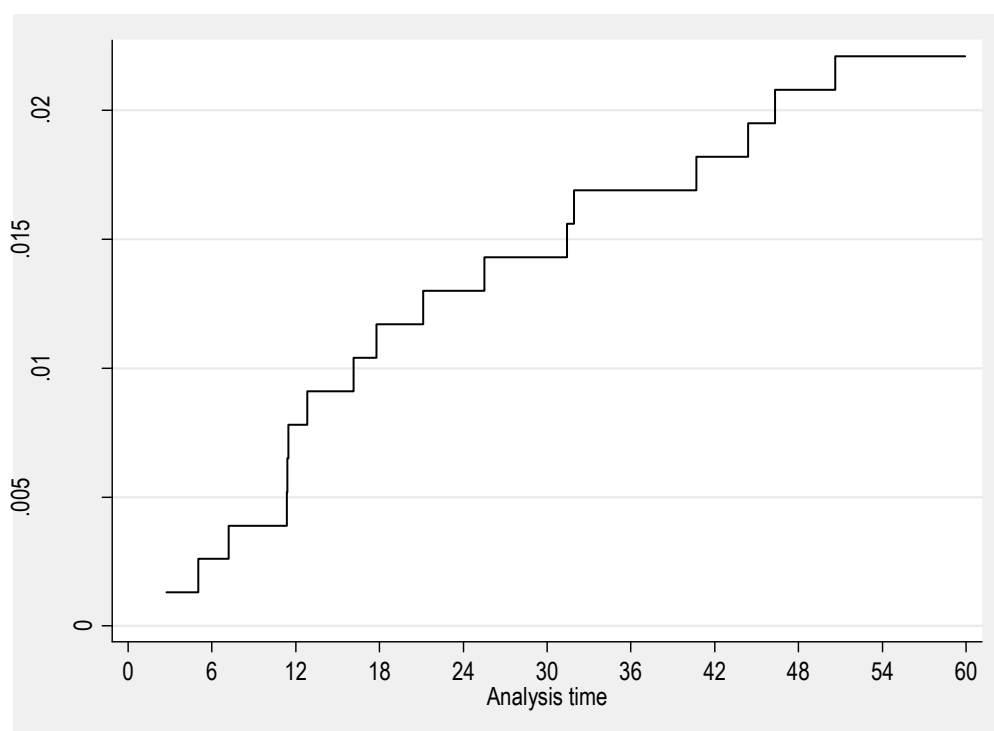
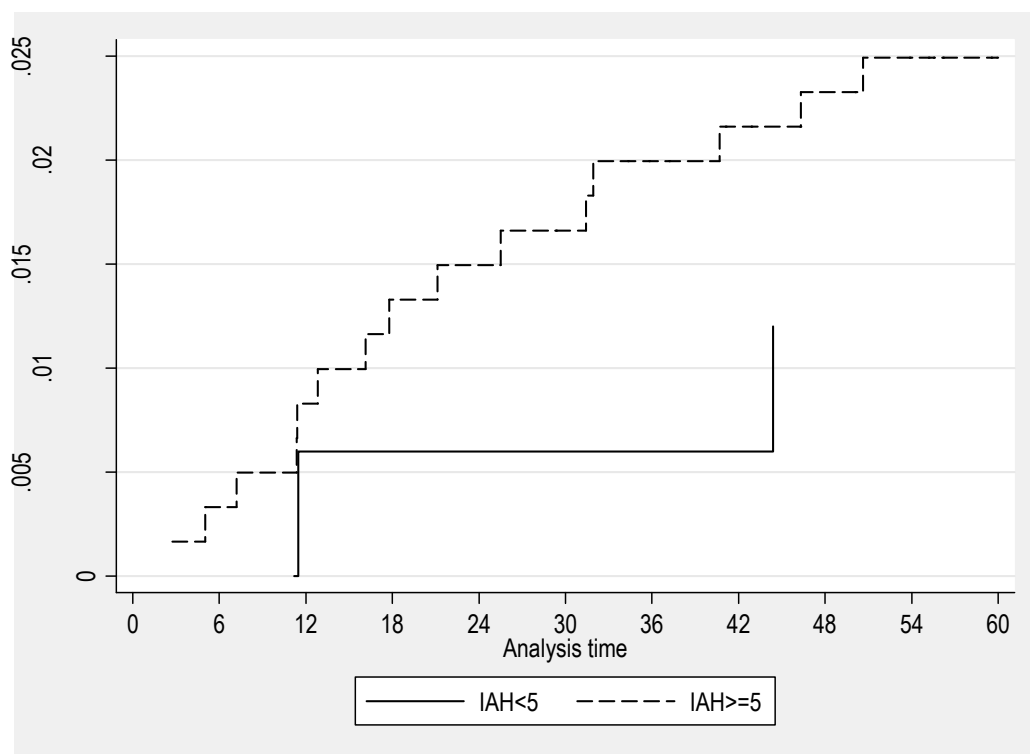
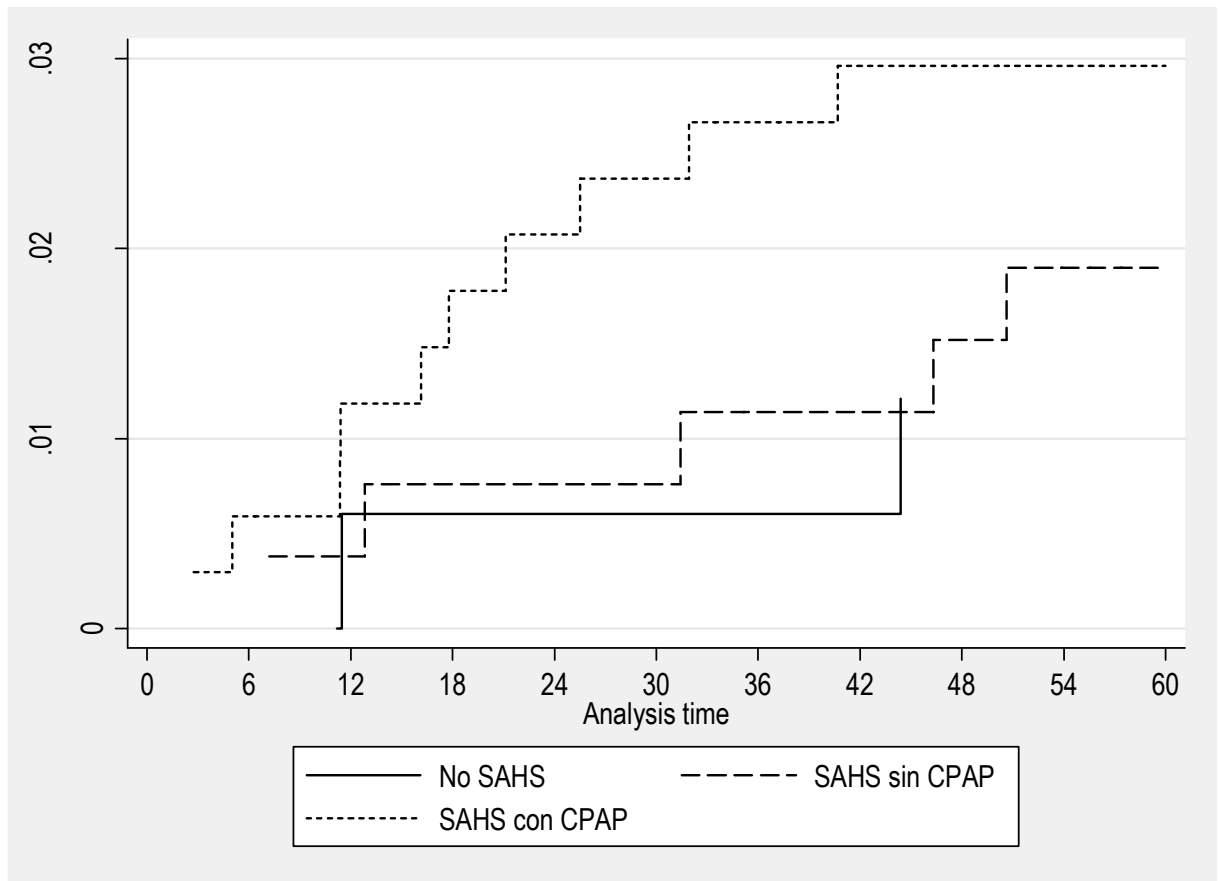


Figura 6: Incidencia acumulada de CI por subgrupos: SAHS y no SAHS



Prob > chi2 = 0.5279

Figura 7: Incidencia acumulada por subgrupos: No SAHS, SAHS en tratamiento con CPAP y SAHS sin tratamiento con CPAP



Prob > chi2 = 0.4771

Comparando las características en el momento de inicio del estudio de los pacientes con y sin nuevos eventos isquémicos, el análisis bivariente puso de manifiesto que los pacientes con nuevos eventos eran mayores y tenían una mayor prevalencia inicial de HTA, diabetes y cardiopatía isquémica. También recibían más tratamiento con todos los fármacos de la esfera cardiovascular analizados. No hallamos diferencias en la incidencia de CI en función del sexo,

consumo de tabaco, dislipemia y ACVA previo. La tabla 8 recoge estos datos.

Tabla 8: Comparación de FRCV y tratamientos en 2008 con la presencia de CI en el seguimiento.

2008	Sin CI de 2008 a 2013	Con CI de 2008 a 2013	p
Sexo	Varones 63.6 % Mujeres 36.4%	Varones 67% Mujeres 33%	0.655
Edad	53.37	66.55	0.000
Tabaquismo	No 42% Sí 26% Ex 31.3%	No 43% Sí 20.5% Ex 36%	0.649
HTA	40.7%	68.2%	0.000
DM	14.2%	29.5%	0.006
DL	37.7%	38.6%	0.901
CI previa	5.3%	29.5%	0.000
ACVA	2.6%	2.3%	0.906
EPOC	7.1%	18.2%	0.008
IECA	23.7%	39.5%	0.020
Estatinas	28%	48.8%	0.003
AAS	8.3%	30.2%	0.000
Betabloqueantes	5.5%	35%	0.000
Antag. del calcio	6%	23%	0.000

Sin embargo, en el análisis de riesgo, únicamente encontramos como factores de riesgo independiente para la aparición de nuevos eventos isquémicos la edad, y la toma previa de betabloqueantes y antagonistas del calcio, con un Odds ratio de 1.073, 6.436 y 3.046. La presencia de SAHS y el tratamiento con CPAP no constituían factores de riesgo ni de protección.

Tabla 9: Análisis de riesgo independiente para nuevos eventos de CI

	Sig.	Exp (OR)	I.C. 95% para EXP(B)	
			Inferior	Superior
EDAD	,00	1,07	1,036	1,113
SEXO(1)	,98	1,01	,423	2,417
TABACO	,24			
TABACO(1)	,18	2,001	,725	5,520
TABACO(2)	,77	,870	,331	2,292
ALCOHOL	,98			
ALCOHOL(1)	,84	,857	,179	4,094
ALCOHOL(2)	,99	,000	0,000	
HTA(1)	,13	,378	,106	1,347
DM(1)	,21	1,699	,738	3,910
DL(1)	,07	,375	,126	1,113
CI(1)	,24	2,297	,568	9,282
ACVA(1)	,58	,537	,059	4,917
EPOC(1)	,28	1,801	,608	5,333
IECA(1)	,19	2,091	,688	6,356
ARA(1)	,59	1,414	,399	5,011
ESTATINAS(1)	,33	1,838	,540	6,258
AAS(1)	,53	,669	,188	2,373
BETAB(1)	,00	6,489	2,364	17,809
CAANTAG(1)	,02	3,125	1,149	8,496
SAHS(1)	,66	,797	,290	2,193
CPAP(1)	,67	,841	,370	1,909
Constante	,00	,001		

DISCUSIÓN

“Técnicamente, la química es el estudio de la materia, pero yo prefiero verlo como el estudio del cambio: los electrones cambian su energía. Las moléculas sus uniones. [...] Es la constante, el ciclo. Es solución, es disolución. Una y otra vez. Es crecimiento, es decrecimiento y después transformación. Es fascinante.” (W. White)

7. DISCUSIÓN

En este estudio hemos encontrado que los pacientes con síndrome de apnea del sueño presentan en el momento del diagnóstico una prevalencia elevada de factores de riesgo cardiovascular superior al grupo de sujetos sin SAHS, situación que se mantiene a lo largo de la evolución. Sin embargo, aunque también presentan prevalencias mas elevadas de cardiopatía isquémica en el momento del diagnóstico, la incidencia durante el seguimiento no excede de la encontrada en el grupo de control. Aunque los pacientes con SAHS se encuentran tratados con mayor frecuencia con fármacos cardioprotectores, este tratamiento no se asocia a una menor incidencia de eventos cardiovasculares isquémicos a lo largo de la evolución.

El SAHS se caracteriza por episodios repetidos a lo largo del periodo de sueño de ausencia o disminución del flujo aéreo por colapso inspiratorio, con un descenso subsiguiente de la saturación de oxígeno en sangre, despertares transitorios constantes y sueño poco reparador. Este hecho puede dar lugar a sintomatología durante el día, con excesiva somnolencia, trastornos cognitivos y conductuales, problemas de concentración, cefalea, problemas cardiovasculares y metabólicos y consecuencias a nivel de accidentes. Aunque con notables diferencias entre estudios, la prevalencia se sitúa en torno al 5% de la población adulta, siendo más frecuente en varones en

edades medias y, sobre todo en pacientes obesos. Estos datos se corresponden con lo encontrado en nuestro estudio, donde la mayoría de los pacientes diagnosticados eran varones, obesos, mientras que en el subgrupo sin SAHS el porcentaje de ambos sexos era similar y, aunque también existía una elevada prevalencia de obesidad, esta era menor que la encontrada en los pacientes con SAHS. También la somnolencia medida por el test de Epworth era mayor en el grupo de pacientes con SAHS. El porcentaje de pacientes fumadores activos que encontramos en el momento del diagnóstico coincide con los datos de la última Encuesta Nacional de Salud (ENS) del Instituto Nacional de Estadística en 2012 a nivel nacional: un 26% en nuestra serie, un 24% según la ENS (154).

El diagnóstico definitivo se debe realizar mediante poligrafía respiratoria o polisomnografía, quedando definido el diagnóstico por un IAH mayor de 5 eventos por hora de sueño. El tratamiento es multifactorial, con especial insistencia en la pérdida ponderal y hábitos de vida, medidas higiénicas y posturales y, finalmente, tratamiento con CPAP nocturna con mascarilla nasal (156, 157). Los criterios de iniciación de este tratamiento varían de unos países a otros, pero en España y según los criterios del Grupo Español de Sueño, éste se inicia en pacientes con SAHS grave (IAH mayor de 30/h) o con un IAH menor de 30 pero con importante sintomatología o factores de riesgo cardiovascular. En nuestro estudio fueron diagnosticados de SAHS un 78% de los pacientes, si bien solo un

44% del total (o lo que es lo mismo, un 56% de los pacientes diagnosticados) recibieron tratamiento con CPAP según los criterios descritos. Esta cifra es ligeramente inferior a la referida por el Grupo Español de Sueño (15), que habla de que dos tercios de los pacientes diagnosticados de SAHS serían subsidiarios de tratamiento con CPAP. Pensamos que la discrepancia se debe a que, actualmente, se diagnostican ya pacientes de menor gravedad, superada la situación inicial de mayor infradiagnóstico.

Al término del estudio se había suspendido el tratamiento con CPAP en un 30% de los pacientes que lo tenían pautado, por mejoría (2.6%) intolerancia o incumplimiento del número mínimo de horas de uso (27%). Estos datos son similares a los recogidos en nuestro país por el Grupo Español de Sueño (GES), que hablan de una tasa de abandonos o bajo cumplimiento en torno al 25%. Este es uno de los problemas más importantes del tratamiento con CPAP, sobre todo si tenemos en cuenta que es un factor modificable que influye en el resultado del tratamiento, y varía en función de lo estrictos que sean los criterios para definir el cumplimiento. En nuestro caso consideramos un mal cumplimiento aquel por debajo de 4 horas por noche. Con estos mismos criterios, Kohler y cols. (158) obtienen unas cifras de adherencia parecidas a las nuestras, en torno al 70%.

Está bien contrastado que los pacientes con SAHS presentan una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, fundamentalmente HTA pero también diabetes y dislipemia, además

de la obesidad. Los cambios en la presión intratorácica y el impacto de la hipoxemia transitoria en el metabolismo de la catecolaminas van a ser responsables de la elevación de tensión arterial y del aumento consecuente de la post-carga. Además, a estos contribuiría alteraciones inflamatorias secundarias al stress oxidativo también relacionado con la hipoxia intermitente. La elevada prevalencia de diabetes y de dislipemia podría estar relacionada con la obesidad que frecuentemente acompaña al síndrome pero, además, existen datos de que el SAHS “per se” puede determinar alteraciones del metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono, habiendo incluso descrito el denominado “síndrome Z” que no sería sino un SAHS asociado a síndrome metabólico.

En nuestra serie, un 62% de los pacientes con SAHS eran obesos y un 42% tenían HTA al inicio del estudio. Estos datos superan a los descritos en población adulta en España, que hablan de cifras de hipertensión arterial en torno al 35% y, en todo caso, eran superiores a los que encontramos en la cohorte de pacientes en los que se descarto la existencia de apnea del sueño. Además, las cifras eran mayores en los pacientes con síndrome de apnea del sueño tributarios de tratamiento con CPAP, es decir en aquellos más graves. Por otra parte, nuestros datos concuerdan con estudios previamente publicados en los que hasta la mitad de los pacientes con SAHS tienen HTA (162). Uno de los debates más controvertidos en los últimos años es si se debe tratar a todos los pacientes con SAHS,

independientemente de si presentan hipersomnolencia diurna o no, para mejorar el control de la hipertensión arterial y de cara a la prevención de eventos cardiovasculares. Es conocido que el tratamiento del SAHS con CPAP disminuye las cifras de tensión arterial a lo largo de 24 horas (54, 56, 160), aunque no en todos los pacientes: en aquellos normotensos antes de iniciar el tratamiento, la presión sanguínea prácticamente no se modificaba, ni tampoco en aquellos hipertensos severos (40, 161).

El estudio de Barbé et al (39) estudió una cohorte de pacientes hipertensos españoles, sin somnolencia, en tratamiento con CPAP a lo largo de 3 años, evaluando la aparición de eventos cardiovasculares. Encontraron que el tratamiento con CPAP disminuía de forma significativa las cifras de tensión arterial diastólica, y de forma casi significativa de las cifras de tensión sistólica, siempre y cuando el cumplimiento fuera de más de 5.6 horas por noche. Otros estudios apoyan también la conclusión de tratar a los pacientes con SAHS, independientemente de su sintomatología diurna, de cara a prevenir eventos cardiovasculares (163, 164), aunque parece que el efecto en los no somnolientos es más a largo plazo y menos llamativo que en los pacientes con hipersomnolencia. No está claro el motivo por el que unos pacientes tienen más somnolencia que otros pero sí parece que podría estar relacionado con la susceptibilidad individual a los efectos a nivel de corteza cerebral de las apneas, y que esto podría influir en la morbimortalidad a largo plazo (165). Otros autores (166)

concluyen que si bien el CPAP parece tener un efecto protector sobre nuevos eventos cardiovasculares, serían necesarios estudios randomizados para evaluar la influencia sobre la aparición de estos eventos y la mortalidad, y mientras tanto, debe tratarse a cada paciente de forma individual. En nuestro caso, a la hora de decidir iniciar tratamiento, tuvimos en cuenta la severidad del síndrome (iniciando siempre tratamiento en pacientes con IAH mayor o igual a 30/h), pero también la presencia de enfermedad cardiovascular previa y la sintomatología diurna de somnolencia. Esto sin duda es un sesgo de selección a la hora de interpretar la mayor prevalencia de HTA en pacientes que recibían tratamiento con CPAP, pero no en conjunto de pacientes con SAHS.

El papel del SAHS respecto a la morbilidad cardiovascular está menos claro. Como ya hemos comentado, hay estudios que demuestran el aumento en la incidencia de SAHS en pacientes con IC, y varios estudios longitudinales han hallado un aumento de eventos cardiovasculares en pacientes con SAHS (72, 74, 167) pero a menudo existen factores de confusión en estos pacientes por la coexistencia de otros factores de riesgo tales como HTA, obesidad, diabetes o dislipemia, por lo que es difícil asegurar el rol patogénico del SAHS de forma independiente. En el caso de la IC, tampoco se puede afirmar con exactitud si empeora la severidad del cuadro o lo precipita, pero sí parece empeorar el pronóstico y aumentar la mortalidad, al igual que la presencia de un SAHS no tratado en

pacientes con un IAM retrasa su recuperación (52). El tratamiento con CPAP se asocia a mayor supervivencia en pacientes con IC, pero sin poderse determinar a día de hoy si este tratamiento es marcador de buen pronóstico o la causa de la mejoría (127). En nuestro estudio los pacientes con síndrome de apnea más grave, tributarios de tratamiento con CPAP, presentaban una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica, pero también eran mayores y tenían mayor prevalencia de diabetes y dislipemia, por lo que no podemos establecer que la existencia de un SAHS constituya per se un factor de riesgo de CI. ¿Deberíamos haberlo analizado? A lo largo del seguimiento registramos un aumento en la prevalencia de HTA, DL y DM tanto en pacientes con SAHS como en los que no lo tenían, reflejando el envejecimiento de la población y eso pese al tratamiento farmacológico.

La incidencia de nuevos episodios agudos isquémicos a lo largo del seguimiento ha sido baja, solo se han registrado en 19 pacientes, pero comparando los pacientes que sufrieron nuevos episodios con aquellos que no los presentaron, los primeros eran mayores y tenían mayor prevalencia de factores de riesgo y cardiopatía isquémica previa. Sin embargo el análisis multivariante puso de manifiesto que solo la edad constituía un factor de riesgo independiente. Al realizar un análisis de regresión logística, vimos que la incidencia acumulada de nuevos eventos isquémicos era la misma, tanto cuando se consideraban dos grupos (SAHS y no SAHS) como en tres (SAHS con

y sin CPAP y no SAHS). Milleron (64) y Moee (92) así como el estudio de la Gothenburg Sleep Cohort (93) afirman, sin embargo, en sus respectivos estudios, que el tratamiento con CPAP condiciona una reducción del riesgo de muerte cardiovascular y que la ausencia de este tratamiento da lugar a un peor pronóstico.

Los hallazgos encontrados en relación con los tratamientos farmacológicos protectores de riesgo cardiovascular en nuestro estudio, resultan sorprendentes. Inicialmente, el 25% de pacientes tomaban IECAS, un 29% estatinas, y un 7% betabloqueantes y estas cifras coinciden con las de los estudios publicados, que hablan de cifras de tratamiento con IECAS del 30% y betabloqueantes del 10% (159). Los pacientes con SAHS más graves recibían un mayor número de tratamientos, en consonancia con la mayor prevalencia de enfermedad vascular.

El registro TRECE (168) recogió en España el tratamiento médico óptimo para los pacientes con cardiopatía isquémica, incluyendo dentro de este tratamiento los antiagregantes, betabloqueantes, inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona y estatinas. El tratamiento óptimo se realizó en un 26% de los pacientes, aumentando las prescripciones si había antecedentes previos de HTA, DM, tabaquismo, infarto o angina previos. Pese a ello, se consideró que el tratamiento óptimo se administraba en un número bajo de casos, siempre en función de síntomas y comorbilidades. En nuestro estudio, los pacientes con

historia de CI previa tomaban un mayor número de fármacos protectores, con diferencias estadísticamente significativas. De forma global, encontramos cifras similares (25-30%) de pacientes tratados con IECAS y estatinas, pero un porcentaje llamativamente más bajo de tratamientos con antiagregantes y betabloqueantes, posiblemente también debido a la ausencia de antecedentes de riesgo y síntomas.

Grupos como el de Tomás et al (169) presentan el consumo de tabaco y la presencia de dislipemia como factores de riesgo independiente para eventos isquémicos, así como numerosos estudios hablan de la HTA o la DM también como contribuyentes a estos eventos, y de la importancia de tratar la hipertensión de forma estricta. De hecho, el estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment) controló a más de 18.000 pacientes hipertensos, y entre ellos, 1500 pacientes diabéticos, y se observó una reducción del número de eventos cardiovasculares cuanto mayor era el control de la tensión arterial (mediante antagonistas del calcio, IECAS, diuréticos) y una disminución de la mortalidad por este motivo (172). Otro estudio, el UKPDS, demostró una reducción significativa de la mortalidad y de complicaciones relacionadas con la DM, ACV e IC en el grupo de mayor control tensional. De todo esto se deduce que un buen control de la tensión arterial, tanto farmacológico como de estilo de vida, mejora el pronóstico del paciente, tanto diabético como no diabético.

El factor protector de los antiagregantes como el ácido acetilsalicílico no está tan claro, y de hecho parece que estaría indicado como tratamiento profiláctico únicamente en pacientes de alto riesgo o con enfermedad trombótica conocida, ya que estudios como el de Fowkes (170), a 8 años de seguimiento, no encontró diferencias significativas en la incidencia de eventos isquémicos entre el grupo de pacientes tratados con AAS o sin tratar. Dentro del grupo de alto riesgo se encontrarían los pacientes diabéticos, en los que no hay una reducción de la mortalidad tras el tratamiento con AAS 350mg pero sí del riesgo de IAM (171).

Lo que resulta sorprendente en nuestro caso es que, cuando analizamos las características y los tratamientos que recibían en el momento del diagnóstico los pacientes que sufrieron nuevos eventos isquémicos, el análisis multivariante de factores de riesgo puso de manifiesto que la toma de beta-bloqueantes y de antagonistas del calcio eran factores predictivos de sufrir nuevos eventos y esto sin duda debería ser objeto de análisis ulteriores. No tenemos datos del cumplimiento del tratamiento farmacológico pero, considerando la buena adherencia a CPAP es difícil imaginar un mal cumplimiento que lo justifique. Por otra parte, no hemos examinado los datos de función cardiaca evaluada mediante ecocardiograma, por lo que podríamos estar hablando de subgrupos de pacientes muy diferentes con distintos grados de severidad. En un futuro pretendemos incluir todos estos datos de cara a un nuevo análisis para aclarar este punto.

En cualquier caso, y pese a que existen muchos estudios y ensayos clínicos que analizan el factor protector de los tratamientos para los factores de riesgo, no existen otros que analicen estos mismos datos en pacientes con y sin SAHS, por lo que no podemos comparar nuestros hallazgos con otros estudios. Creemos que dada la incidencia de esta patología será algo muy interesante a tener en cuenta en el futuro.

Al realizar un análisis de supervivencia, vimos que la incidencia acumulada de nuevos eventos isquémicos era la misma, tanto al dividir en dos grupos (SAHS y no SAHS) como en tres (SAHS con y sin CPAP y no SAHS). Milleron (64) y Mooe (92) así como el estudio de la Gothenburg Sleep Cohort (93) afirman, sin embargo, en sus respectivos estudios, que el tratamiento con CPAP condiciona una reducción del riesgo de muerte cardiovascular y que la ausencia de este tratamiento da lugar a un peor pronóstico.

En relación con la mortalidad, a lo largo de los 5 años del estudio se ha registrado 36 muertes (4.8%), 11 de las cuales (30% de los éxitus) se produjeron por problemas cardiorrespiratorios, casi todos a partir del tercer año de seguimiento, sin que observáramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a cinco años. En esto, nuestros datos coinciden con los encontrados por Veale et al (71) que tampoco hallaron diferencias en la mortalidad global, aunque ellos vieron un aumento en las muertes por problemas cardiovasculares en pacientes con SAHS que incumplían el

tratamiento con CPAP, volviendo a traer al frente la importancia de la adherencia al tratamiento en este caso. En nuestra serie, no hemos visto diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes cumplidores y no cumplidores del tratamiento, ya que en este último grupo no se produjo, a los 5 años, ningún éxito.

CONCLUSIONES

“No hay mejor forma de dominar una gotera de dudas que con una inundación de verdad desnuda” (F. Underwood)

8. CONCLUSIONES:

De los hallazgos del estudio podemos concluir:

- 1.- Los pacientes con síndrome de apnea del sueño presentan una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular: obesidad, hipertensión arterial, dislipemia y diabetes.
- 2.- La prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebro vascular es también elevada.
- 3.- La prevalencia de enfermedad isquémica es significativamente mayor en los pacientes con SAHS grave.
- 3.- Los enfermos con SAHS presentan un consumo elevado de fármacos de la esfera cardiovascular, que aumenta en los enfermos con SAHS grave.
- 4.- Pese a la mayor prevalencia de cardiopatía isquémica, no hemos encontrado que los pacientes con SAHS presenten una mayor incidencia de eventos isquémicos a lo largo de su evolución.

5.- Tampoco hemos encontrado que los pacientes con SAHS tengan una mayor mortalidad, cardiovascular o de cualquier causa, incluyendo aquellos que abandonan el tratamiento.

6.- Aunque la edad, la presencia de HTA, diabetes y dislipemia y el diagnóstico previo de cardiopatía isquémica eran mayores en los pacientes que presentaban nuevos eventos a lo largo de la evolución, solo el primer factor mostró ser un factor de riesgo independiente.

7.- El tratamiento previo con betabloqueantes, estatinas o IECAs no se asoció a una disminución del riesgo de presentar nuevos eventos isquémicos. Por el contrario, los pacientes que recibían betabloqueante y calcioantagonistas mostraron un mayor riesgo.

9. ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS:

EOC: Electrooculograma.

ECG: Electrocardiograma.

EEG: Electroencefalograma.

EMG: Electromiograma.

SAHS: Síndrome de apnea hipopnea del sueño.

GES: Grupo español de sueño.

IAH: Índice de apnea-hipopnea.

VAS: Vía aérea superior.

IMC: Índice de masa corporal.

CPAP: Continuous positive airway pressure (presión positiva continua en la vía aérea).

REM: Rapid eye movements.

NREM: Not rapid eye movements.

HTA: Hipertensión arterial.

DL: Dislipemia.

DM: Diabetes mellitas.

CI: Cardiopatía isquêmica.

IC: Insuficiência cardíaca.

ACVA: Accidente cerebrovascular agudo.

ACV: Accidente cerebrovascular.

AIT: Accidente isquêmico transitório.

IAM: Infarto agudo de miocárdio.

DAÍ: Desfibrilador automático implantable.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FA: Fibrilación auricular.

OR: Odds ratio.

IC: Intervalo de confianza.

PSG: polisomnografía.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TAD: Tensión arterial diastólica.

Sat O2: saturación de oxígeno.

IECAS: Inhibidores del enzima conversor de angiotensina.

AAS: Ácido acetilsalicílico.

BETABLOQ: betabloqueantes.

ANTAG. CALCIO/CA ANTAG.: Antagonistas del calcio.

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular.

OH: Consumo de alcohol.

OMS: Organización mundial de la salud.

SEPAR: Sociedad española de Neumología y Cirugía Torácica.

ENS: Encuesta nacional de Salud.

BIBLIOGRAFÍA

10.BIBLIOGRAFÍA.

1. Dickens C. Pickwick Papers. 1837.
2. Osler W. The Principles and Practice of Medicine. New York. Appleton. 8th Edit. 1918.
3. Burwell C. S., Robin E. D., Whaley R.R. et al. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation – A Pickwickian syndrome. Am. J. Med. 21: 811-818. 1956.
4. Dement W, Kleitman N . The relation of eye movements during sleep to dream activity: An objective method for the study of dreaming. Journal of Experimental Psychology, Vol 53(5), May 1957, 339-346.
5. Gastaut HJ, Bert J. EEG changes during cinematographic presentation; moving picture activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1954;6:433-44.
6. Gastaut H., Tassinari C. A., Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal manifestations of the Pickwickian Syndrome. Brain res. 2:167-186. 1966.
7. Guilleminault C., Tilkian A., Dement W. C. The Sleep Apnea Syndromes. 1976; 27:465-87.
8. Sullivan CE, Issa FG, Bcrthon-Jones M. Evens L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet.1981;1:862-865.

9. Association of Sleep Disorders Centers: Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders. Prepared by the Sleep Disorders Classification Committee, Roffwarg HP. Sleep 1979;2:1-137.
10. Diagnostic Classification Steering Committee. Thorpy MJ. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Rochester: American Sleep Disorders Association; 1990.
11. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
12. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep. 1999 Aug 1;22(5):667-89.
13. Berg S1, Haight JS, Yap V, Hoffstein V, Cole P. Comparison of direct and indirect measurements of respiratory airflow: implications for hypopneas. Sleep. 1997 Jan;20(1):60-4.
14. Tsai WH1, Flemons WW, Whitelaw WA, Remmers. A comparison of apnea-hypopnea indices derived from different definitions of hypopnea. Am J Respir Crit Care Med. 1999 Jan;159(1):43-8.
15. F.J. Puertas Cuesta, G. Pin Arboledas, J. Santa María Cano. Coordinación: J. Durán-Cantolla. Documento de consenso

- nacional sobre el Síndrome de Apneas Hipopneas del sueño (SAHS). Grupo Español de Sueño (GES). Arch Bronconeumol 2005; 41(nº4):1-110.
16. Gómez de Terreros Caro F.J., Álvarez-Sala Walther R., Prados Sánchez. Obstrucción de la vía aérea superior. Medicine. 2002; 77;4138-42.
17. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. 2nd ed. Westchester, Ill: American . Academy of Sleep Medicine; 2005.
18. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disorder breathing among middle aged adults. N Engl J Med 1993; 328:1230– 1235.
19. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea hipopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163:685-689
20. Young T, Finn L, Peppard P, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Mae Hla K. Sleep disordered breathing and mortality: Eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. Sleep. 2008 August 1; 31(8): 1071-1078
21. McNicholas WT. Implications of pathophysiology for management of the obstructive sleep apnea syndrome. Monaldi Arch Chest Dis 1998;53:5,524-9.

22. Fleury B. Pharyngeal musculature and obstructive sleep apnea syndromes. *Rev Mal Respir.* 2000;17 Suppl 3:S15-20.
23. Horner RL. The neuropharmacology of upper airway motor control in the awake and asleep states: implications for obstructive sleep apnoea. *Respir Res* 2001;2:286-94.
24. P. Mayer, J-C. Meurice, F. Philip-Joet, A. Cornette, D. Rakotonanahary, N. Meslier, J-L. Pepin, P. Lévy, D. Veale. Simultaneous laboratory-based comparison of ResMed Autoset™ with polysomnography in the diagnosis of sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998; 12: 770–775.
25. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545.
26. Hublin C, Kaprio J, Partinen M, Koskenvuo M. Insufficient sleep a population based study in adults. *Sleep.* 2001;24:392-400.
27. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138: 337-340.
28. Barbé F, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AGM et al. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome: an epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 18-22.
29. Teran-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J y Cooperative Group Burgos-Santander. The association between

- sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl Med.* 1999; 340: 847-851.
30. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax.* 2001; 56; 508-512.
31. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 1999; 354(9188):1435-9.
32. Botros N, Concato J, Mohsenin V et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med.* 2009; 122(12):1122-7.
33. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862.
34. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2001;24:96-105.
35. Durán J, Rueda JR, Mar J, Rubio R, Aizpuru F, De la Torre G. Calidad de vida en pacientes con Síndrome de apneas durante el sueño y su modificación con tratamiento con CPAP. *Arch Bronconeumol.* 2001;37 Supl 1:2.

36. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax*. 2001; 56; 508-512.
37. Barbé F, Mayoralas LR, Pericas J, Muñoz L, Findley L, Antó JN et al. Impact of CPAP on automotile accidents in patients with sleep apnea syndrome (SAS). *Eur Respir J*. 2001;(18) Suppl 33:16.
38. Krieger J, Meslier N, Lebrum T et al. From the Working Group Antadir. Accidents in obstructive sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. A prospective study. *Chest*. 1997;112:1561-6.
39. Barbé F. Long-term effect of cointinuous positive airway pressure inhypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; Apri 1; 181(7): 718-26.
40. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized plaebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:344-8.
41. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. CPAP for the metabolic syndrome in patients with Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2011; Dec 15; 365;24.
42. Marin JM, SJ, Vicente E, Agustí AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hyponoea with

- or without treatment with continuous positive airway pressure:
An observational study. *Lancet* 365:1046, 2005.
43. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Soler-Cataluña JJ, Catalán Serra P, Román Sánchez P, Montserrat JM. Increased incidence of non fatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnea. Effect of CPAP treatment. A 7 year follow-up study. *ERJ Express*. Published on September 29, 2011.
44. Hoffstein V, Viner S, Mateika S et al. Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure: patient compliance, perception of benefits and side effects. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145:841-845.
45. Pepin JL, Leger P, Veale D et al. Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome: study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest* 1995; 107:375-381.
46. Pepin JL, Krieger J, Rodenstein D et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure: a European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:1124-9.
47. Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 16: 128–133, 2000.
48. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG.

- Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 283: 1829–1836, 2000.
49. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 157: 1746–1752, 1997.
50. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342: 1378–1384, 2000.
51. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 19: 2271–2277, 2001.
52. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto, F, O'Connor GT, Boland LI, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 19–25, 2001.
53. López Victorina, Musetti Ana, Mamchur Mónica, Gutiérrez Martha, Otaño Nancy, Umpiérrez Ana et al . Trastornos respiratorios del sueño: guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. *Rev. Méd. Urug.* [revista en la Internet]. 2012 Dic [citado 2015 Abr 14] ; 28(4): 274-308.

54. Dimsdale JE, Loredó JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 35: 144–147, 2000.
55. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 344–348, 2001.
56. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 359: 204–210, 2002.
57. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 107:68–73, 2003.
58. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
59. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman W, Green L, Izzo J. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.

60. Schäfer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Lüderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999; 92: 79-84.
61. Logan AG, Tkacova R, Perikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003; 21: 241-247.
62. Franklin K, Nilsson J, Sahlin C, Näslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085-1087.
63. Moee T, Franklin K, Wiklund U, Rabben T, Holmström K. Sleep-disordered breathing and myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117: 1597-1602.
64. Milleron O, Pillière R, Foucher A, De Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728-734.
65. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999; 22:217-23.
66. Martínez M, Galiano R, Cabero L, Soler JJ, Escarrilla T, Román P. Prevalence of sleep-disordered breathing in patients with acute ischemic stroke: influence of onset time of stroke. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 196-202.
67. McArdle N, Riha RL, Vennelle M, et al. Sleepdisordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-

- control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 2003; 34(12):2916-21.
68. Cherkassky T, Oksenberg A, Froom P, Ring H. Sleep-related breathing disorders and rehabilitation outcome of stroke patients: a prospective study. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82(6):452-5.
69. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Int Med* 1997; 157:1746–1752.
70. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342:1378-84.
71. Veale D, Chailleux E, Hoorelbeke-Ramon A, et al. Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory: Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire chronique. *Eur Respir J* 2000;15:326–331.
72. Peker Y, Hedner J, Norum J, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:159–165.

73. Marti S, Sampol G, Munoz X, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002; 20:1511–1518.
74. Doherty L, Kiely J, Swan V and McNicholas W. Long-term Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Cardiovascular Outcomes in Sleep Apnea Syndrome. *Chest* 2005;127;2076-2084.
75. Finn L, Young T, Palta M, Fryback DG. Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 1998; 21: 701–706.
76. Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T, et al. Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122: 861–865.
77. Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Brin YS, Simon T, Tal A, Reuveni H. Determinants affecting health-care utilization in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest* 2005; 128: 1310–1314.
78. Wittman V, Rodenstein DO. Health care costs and the sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev* 2004; 8: 269–279.
79. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735–741.

80. Lakka T, Laaksonen D, Lakka H et al. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003;35(8):1279–1286.
81. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* 2005; 9: 131–140.
82. Robinson GV, Stradling JR, Davies RJ. Sleep. 6: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. *Thorax* 2004; 59: 1089–1094.
83. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005; 23: 521–527.
84. Sharabi Y, Scope A, Chorney N, Grotto I, Dagan Y. blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening. *Am J Hypertens* 2003; 16: 236–239.
85. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengul H, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function. *Eur Respir J* 2005; 26: 283–288.
86. Fung JW, Li TS, Choy DK, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002; 121: 422–429.

87. StamlerJ, Stamler R, Neaton J. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch. Intern. Med.* 1993;153(5):598–615.
88. ShaharE, Whitney C, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163(1):19–25.
89. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 179–184.
90. Mooe T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 659–663.
91. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index. An independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 81–86.
92. Mooe T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1910–1913.
93. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28: 596–602.

94. Hagenah GC, Gueven E, Andreas S. Influence of obstructive sleep apnoea in coronary artery disease: a 10-year follow-up. *Respir Med* 2006; 100: 180–182.
95. Bonsignore MR, Smirne S, Marrone O, Insalaco G, Salvaggio A, Bonsignore G. Myocardial ischemia during sleep. *Sleep Med Rev* 1999; 3: 241–255.
96. Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1341–1345.
97. Schafer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997; 111: 387–393.
98. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004; 3: 333–342.
99. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1447–1451.
100. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034–2041.
101. Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient

- ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375–380.
102. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quinto L, Bechich S, Garcia-Eroles L. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 267–272.
103. Dziewas R, Humpert M, Hopmann B, et al. Increased prevalence of sleep apnea in patients with recurring ischemic stroke compared with first stroke victims. *J Neurol* 2005; 252: 1394–1398.
104. Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, Raboud J, Bradley TD. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep* 2003; 26: 293–297.
105. Martinez-Garcia MA, Galiano-Blancart R, Roman-Sanchez P, Soler-Cataluna JJ, Cabero-Salt L, Salcedo-Maiques E. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 2005; 128: 2123–2129.
106. Caples SM, Wolk R, Somers VK. Influence of cardiac function and failure on sleep-disordered breathing: evidence for a causative role. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2433–2439.
107. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, and Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 102: 61–66, 2000.

108. Laaban J-P, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoen-Frija E, Oppert J-M, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122: 1133–1138.
109. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apneas. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233–1241.
110. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 361–366.
111. Koehler U, Becker HF, Grimm W, Heitmann J, Peter JH, Schafer H. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnoea. *Am Heart J* 2000; 139: 142–148.
112. Stegman SS, Burroughs JM, Henthorn RW. Asymptomatic bradyarrhythmias as a marker for sleep apnea: appropriate recognition and treatment may reduce the need for pacemaker therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 899–904.
113. Porthan KM, Melin JH, Kupila JT, Venho KK, Partinen MM. Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: a case-control study. *Chest* 2004; 125: 879–885.

114. Schulz R, Eisele HJ, Seeger W. Nocturnal atrial fibrillation in a patient with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005; 60: 174.
115. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589–2594.
116. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97:2154.
117. Padeletti M, Green P, Mooney AM, et al. Sleep disordered breathing in patients with acutely decompensated heart failure. *Sleep Med* 2009; 10:353.
118. MacDonald M, Fang J, Pittman SD, et al. The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with beta-blockers. *J Clin Sleep Med* 2008; 4:38.
119. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1625.
120. Dark DS, Pingleton SK, Kerby GR, et al. Breathing pattern abnormalities and arterial oxygen desaturation during sleep in the congestive heart failure syndrome. Improvement following medical therapy. *Chest* 1987; 91:833.

121. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99:1435.
122. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:e147.
123. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353:2025.
124. Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007; 115:3173.
125. Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, et al. Adaptive servoventilation for treatment of sleep-disordered breathing in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2012; 142:1211.
126. Bitter T, Gutleben KJ, Nölker G, et al. Treatment of Cheyne-Stokes respiration reduces arrhythmic events in chronic heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013; 24:1132.

127. Javaheri S, Caref EB, Chen E, et al. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:539.
128. Nakamura S, Asai K, Kubota Y, Murai K, Takano H, Tsukada YT, Shimizu W. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2015 Mar;104(3):208-16.
129. P. A. Lanfranchi, A. Braghiroli, E. Bosimini et al., "Prognostic value of Nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure," *Circulation*, vol. 99, no. 11, pp. 1435–1440, 1999.
130. T. Brack, I. Thuer, C. F. Clarenbach et al., "Daytime Cheyne-Stokes respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality," *Chest*, vol. 132, no. 5, pp. 1463–1471, 2007.
131. R. Tkacova, H. Wang, and T. D. Bradley, "Night-to-night alterations in sleep apnea type in patients with heart failure," *Journal of Sleep Research*, vol. 15, no. 3, pp. 321–328, 2006.
132. Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005;128:624–633.

133. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 910–916, 2006.
134. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 118: 591–595, 2000.
135. Hsu CY, Vennelle M, Li HY, Engleman HM, Dennis MS, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 1143–1149, 2006.
136. <http://www.satprnews.com/2015/05/16/philips-response-to-resmed-update-on-phase-iv-serve-hf-study-of-adaptive-servo-ventilation-asv-therapy-in-central-sleep-apnea-and-chronic-heart-failure/>
137. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 2008; 133: 496–506.
138. Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, et al. Association of sleep apnea severity and obesity with insulin resistance, C-reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. *Lung* 2008; 186: 209–217.

139. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 235–240.
140. Botros N, Concato J, Mohsenin V, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med* 2009; 122: 1122–1127.
141. Ronksley PE, Hemmelgarn B, Heitman SJ, et al. Obstructive sleep apnoea is associated with diabetes in sleepy subjects. *Thorax* 2009; 64: 834–839.
142. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, et al. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1590–1595.
143. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006; 61: 945–950.
144. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, et al. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 507–513.
145. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 15: 207–217.
146. Levy P, Bonsignore MR, Eckel J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J* 2009; 34: 243–260.

147. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 156–162.
148. Harsch IA, Schahin SP, Brückner K, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration* 2004; 71: 252–259.
149. Vgontzas AN. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 211–223.
150. Cuhadaroglu C, Utkusavas A, Ozturk L, et al. Effects of nasal CPAP treatment on insulin resistance, lipid profile, and plasma leptin in sleep apnea. *Lung* 2009; 187: 75–81.
151. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP obese male with OSA. *Eur Respir J* 2007; 29: 720–727.
152. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, et al. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007; 62: 969–974.
153. Lam JCM, Lui MMS, Ip MSM. Diabetes and metabolic aspects of OSA. *Eur. Respir. Mono.* 50, 189 – 215 (2010)

154. Encuesta Nacional de Salud realizada por el Instituto Nacional de Estadística (2012): <http://www.ine.es/prensa/np770.pdf>
155. Banegas JR. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. Hipertensión. 2005;22:353-62.
156. Englemen HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnea/hipopnea syndrome. Lancet. 1994; 343:572-75.
157. Fernández F, Carpizo R, Durán J, Espinar J, González-Mangado N, Masa JF et al. Guía de actuación clínica ante los trastornos del sueño. Vigilia y sueño. 1998; 10:9-19.
158. Kohler M. Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. Thorax. 2010; Sep 01; 65(9): 829-32.
159. Roman-Sanchez P, Conthe P, Garcia-Alegria J, et al. Factors influencing medical treatment of heart failure patients in Spanish internal medicine departments: a national survey. QJM. 2005; 98:127-138.
160. Hui DS, To KW, Ko FW, Fok JP, Chan MC, Ngai JC, Tung AH, Ho CW, Tong MW, Szeto CC, et al. Nasal CPAP reduces systemic blood

- pressure in patients with obstructive sleep apnoea and mild sleepiness. *Thorax* 2006;61:1083–1090.
161. Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzalez-Benitez MA, Beltran-Robles M, Almeida-Gonzalez C. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. *Chest* 2006;129:1459–1467.
162. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin. Nephrol Hypertens* 1998;7:353–357.
163. Hedner J, Grote L. The link between sleep apnea and cardiovascular disease: time to target the nonsleepy sleep apneics? *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:5–6.
164. Barbe F, Carmona C, Duran-Cantolla J, Masa JF, Garcia-Rio F, Mediano O, Lumbierres M, Monasterio C, Marin JM, del Campo F, et al. Long term effects of CPAP in blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:A291.
165. Newman AB, Spiekerman CF, Enright P, Lefkowitz D, Manolio T, Reynolds CF, Robbins J; Cardiovascular Health Study Research Group. Daytime sleepiness predicts mortality and cardiovascular disease in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:115–123.

166. F. Lopez-Jimenez, Fatima H. S. Kuniyoshi, A. Gami and Virend K. Somers. Obstructive Sleep Apnea: Implications for Cardiac and Vascular Disease. *Chest* 2008;133;793-804.
167. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 365: 1046–1053, 2005.
168. Martínez García M. A., Campos-Rodríguez F, Soler-Cataluña JJ, Catalán-Serra P, Román-Sánchez P, Montserrat JM. Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J*. 2012 Apr;39(4):906-12

RESUMEN EN INGLÉS DE LA TESIS DOCTORAL

11. RESUMEN EN INGLÉS DE LA TESIS DOCTORAL

INTRODUCTION

OSAS is an increasingly common disease in general population. In Spain, the prevalence is estimated of being around 20%. This is an important public health problem, both due to the use of health resources involved and the consequences on the quality of life of the patients. Its main risk factor is obesity, a disease whose prevalence is increasing, which consequently will also cause a long term increase in the number of OSAS diagnosis.

On the other hand, cardiovascular diseases are the leading cause of death in Spain and also pose high health care costs. Therefore, the union of OSA and cardiovascular disease cause a high consumption of health resources and generates a large number of comorbidities and increased mortality rates. It is because of this that the early diagnosis and treatment are of great importance. Treatment with CPAP in these patients is very effective and reduces the number of cardiovascular complications. However, although currently available data suggests the existence of an association between sleep apnea syndrome and cardiovascular comorbidity, most studies are based on retrospective cohort analysis and the impact of CPAP treatment is

based on studies in which the controls are patients who have stopped the treatment. On the other hand, most studies do not include the potential impact of treatments for cardiovascular diseases. That is why, up until now, OSA can not be considered a cardiovascular risk factor "per-se", and it's necessary to perform more studies that increase the degree of evidence.

ABSTRACT

We have studied a total of 778 patients with suspicion of sleep apnea collected consecutively throughout year 2008, in our Unit of Respiratory sleep disorders in General Hospital Gregorio Marañón. In all cases a polygraphy or polysomnography was performed to confirm or reject the diagnosis. Afterwards, there was a 5-year follow-up, re-evaluating their clinical situation, treatment and cardiovascular comorbidities. This is a retrospective cohort study with a follow-up period of 5 years.

OBJECTIVE

1. PRINCIPAL

- To study the prevalence and incidence of cardiovascular morbidity in patients with sleep apnea syndrome along 5 years in relation to protective treatments.

2. SECONDARY

- To study the impact of cardiovascular risk factors in this population group.

- To study the significance of the number of hypo-apneic events.
- To study the impact of CPAP treatment.

RESULTS

A total of 779 patients were included in the study. 612 cases (78%) were diagnoses with OSAS, 345 (44%) of them started treatment with CPAP. 252 were women (32%) and 525 men (67%), the average age was 54 years old and body mass index average was of 33.3. Drowsiness index mean, evaluated by the Epworth scale was 9.85, and the mean AHI was 24.93. There were a 62% of obese patients (defined as a BMI equal to or greater than 30kg / m²), 26% of the patients were smokers, 31.6% were former smokers, and 42.5% had never smoked.

In the analysis of subgroups of patients with and without a diagnosis of OSAS, besides the obvious differences in the AHI, oxygen saturation and CT90, we found statistically significant differences ($p < 0.05$) in sex (OSAS diagnosis was more common in men), Epworth index (higher in patients with OSAS) and BMI (higher in patients with OSAS). The presence of dyslipidemia and treatment with statins were also higher in patients with OSA.

330 patients had hypertension (42%), 121 (15.5%) had diabetes, 292 (37.5%) dyslipidemia, 53 patients (6.8%) had a history

of an episode of ischemic heart disease, 22 patients (2.8%) had previously suffered a stroke and finally 63 patients (8%) had COPD.

Regarding the treatments of their cardiovascular risk factors in 2008, 189 patients (25.3%) were taking ACE inhibitors, 217 (29%) statins, 72 (9.6%) acid acetylsalicylic acid (ASA), 55 (7.3%) betablockers, and 52 (7%) calcium antagonists. Comparing patients diagnosed and undiagnosed with OSA, we found statistically significant differences ($p < 0.05$) in sex (predominance of men diagnosed with OSAS), dyslipidemia prevalence and treatment with ACE inhibitors and statins. The prevalence of ischemic heart disease was almost double in patients with OSA compared with those without it, but the results did not reach statistical significance.

Comparing patients with and without ischemic cardiopathy, a logistic regression analysis only showed an independent increased risk for age (OR 1.074, $p = 0.000$), hypertension (OR 12.2, $p = 0.000$), diabetes (3.75, $p = 0.000$) and dyslipemia (OR 1.96, $p = 0.019$). The multivariate analysis showed an independent increased risk for age (OR 1.05, $p = 0.000$) and hypertension (OR 7.37, $p = 0.000$). The prevalence of hypertension, diabetes and ischemic cardiopathy was higher in those patients with treatment than in those without it.

A 60.8% of patients with ischemic cardiopathy were taking ACE inhibitors, 90.4% statins, 77% aspirin, 50% beta-blockers and 32.7% calcium channel blockers. Using a chi-square Pearson we saw

that all differences, compared with patients who had not undergone previous ischemic cardiopathy, were significant.

Five year follow-up was completed in 755 patients, losing a 3% of the total of patients initially included. Only 236 patients continued with CPAP treatment, which was suspended in 103 patients, 30% of the total in 2008; in 94 cases (27%), due to poor compliance and in 9 patients (2.6%) for not meeting criteria after weight reduction.

Of the 755 patients, 36 (4.8%) died during those 5 years. 12 patients (33%) belonged to the “non OSAS” group, 15 (41%) to the group of “OSAS without CPAP”, and 9 (25%) to the group treated with CPAP. In a Kaplan Meier analysis of 5-year survival, we found no statistically significant differences between patients with and without SAHS, nor in the comparison between non OSAS patients and OSAS patients with and without treatment with CPAP.

By the end of tracking, 362 patients had hypertension (46.8%), 142 had diabetes (18.3%), 306 dislipemia (39%). 19 patients were diagnosed with new ischemic heart disease events (2.4%, 9% if we add those with previous episodes), 11 with new episodes of stroke (1.4%, 4.2% if we add those with previous ACVA) and 36 patients were diagnosed with atrial fibrillation (4.6%).

Regarding the treatment in 2013: 215 patients (28%) were taking ACE inhibitors, 255 (33%) statins, 104 (13.5%) AAS, 80 (10.4%), and beta-blockers. We found no differences in the prevalence of risk factors and vascular disease when comparing

groups of patients with and without OSA, but there were statistically significant differences in treatment with ACE inhibitors and statins.

In the analysis of three subgroups: patients without OSA, patients with OSA but without CPAP and patients with OSA and we found significant differences in the prevalence of hypertension, diabetes, dyslipidemia and ischemic heart disease, which were greater in patients requiring CPAP. These patients also had a higher degree of obesity and they received more treatment with ACE inhibitors and statins. 19 patients presented new ischemic heart disease events, and a cumulative incidence analysis showed no difference between groups.

Patients with new events were older and had higher initial prevalence of hypertension, diabetes and coronary heart disease. We found no differences in the incidence of ischemic cardiopathy based on sex, tobacco consumption, dyslipidemia and previous stroke.

However, when we performed a risk analysis, we only found as independent risk factors for the occurrence of new ischemic events: age, and prior taking of beta blockers and calcium antagonists. The presence of OSA and treatment with CPAP did not constitute risk factors or protection.

CONCLUSIONS

From the study findings, we can conclude:

1. Patients with sleep apnea syndrome have a high prevalence of cardiovascular risk factors: obesity, hypertension, dyslipidemia and diabetes.
2. The prevalence of ischemic heart disease and cerebrovascular disease is also high.
3. The prevalence of ischemic heart disease is significantly higher in patients with severe OSA.
3. Patients with OSA have a high consumption of cardiovascular treatments, which was higher in patients with severe OSA.
4. Despite the higher prevalence of ischemic heart disease, we have not found that patients with OSA presented a higher incidence of ischemic cardiopathy along the follow-up.
5. We haven't found that patients with OSA have an increased mortality rate, due to cardiovascular events or any other cause, not even in those who drop out of treatment.
6. Although age, the presence of hypertension, diabetes and dyslipidemia and previous diagnosis of ischemic heart disease were higher in patients with new events throughout evolution, only the first factor was proven to be an independent risk factor.

7. Prior treatment with beta blockers, ACE inhibitors or statins was not associated with a decreased risk of new ischemic events. On the other hand, patients receiving beta-blockers and calcium blockers did show an increased risk.